Convert JPG to PDF online - convert-jpg-to-pdf.net

Неизвестный автор

SHOUT
SHARE
IT

- ○ Старение — под контроль человека
- КАК ПРОДЛИТЬ МОЛОДОСТЬ
  - ○ Отмена старения: разве это возможно?
  - ○ Жестокость или необходимость ради выживания?
  - ○ Смертоносные программы внутри нас: мифы и реальность
  - ○ Жизнь или размножение — что выбрать?
  - ○ Принцип полезности бабушек и дедушек
  - ○ Враг внутри нас
  - ○ Что делать, чтобы не стареть?
  - ○ Как средство от старости может продлевать жизни уже сейчас
  - ○ «Нелекарство» от старости
  - ○ Как продлить молодость и дожить до 122 лет
- молодости
- notes
  - ○ 1
  - ○ 2
  - ○ 3

Владимир **СКУЛАЧЕВ** Максим **СКУЛАЧЕВ** Борис **ФЕНЮК**
жизнь
БЕЗ СТАРОСТИ
УДК 613 ББК 51.204.0 С 46

Авторы книги *Владимир Скулачев:* академик РАН, ведущий российский биохимик, профессор, директор НИИ Физико-химической биологии МГУ им. М.В. Ломоносова, декан факультета биоинформатики и биоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова

Максим Скулачев: кандидат биологических наук, молекулярный биолог, ведущий научный сотрудник биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Борис Фенюк: кандидат биологических наук, биохимик, ведущий научный сотрудник НИИ Физико-химической биологии MfV им. М.В. Ломоносова

В оформлении переплета использована иллюстрация: VikaSuh / Shutterstock.com Используется по лицензии от Shutterstock.com

На суперобложке фото В. Познера: Алексей Куденко / РИА Новости

Скулачев В. П.

С 46 Жизнь без старости / В.П. Скулачев, М.В. Скулачев, Б.А. Фенюк. — М.: Эксмо, 2013. — 256 с. — (Академик Скулачев).

ISBN 978-5-699-67743-6

Академик РАН Владимир Скулачев и ведущие российские биохимики, проведя многолетние эксперименты, сделали выдающееся научное открытие: старение — это программа, закодированная в генах. Ее можно расшифровать и отменить, ведь недаром обнаружен зверек, который никогда не стареет. На основе сенсационного исследования авторами книги было создано лекарство, которое лечит одну из старческих болезней, ранее считавшуюся неизлечимой.

Не исключено, что это только начало пути, и уже в ближайшие годы будет создан препарат, предохраняющий от старости. Чтобы дожить до этого будущего, авторы предлагают 7 принципов, выведенных на основе биологического проникновения в глубинную природу человека. Каждый из принципов понятен и достаточно легко выполним, если вами движет любовь к жизни и своим близким. Следуя этим принципам, можно замедлить генетическую программу старения и заставить свой организм думать, что ему рано стареть.

Прочитайте, приблизьтесь к фонтану молодости — и живите долго!

УДК 613 ББК 51.204.0

© Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А., текст, иллюстрации, 2013 © Прудникова О.И., иллюстрации, 2013 © Тихонов М.В., фото, 2013 ISBN 978-5-699-67743-6 **© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2013**

ПОСВЯЩЕНИЕ

Название «Жизнь без старости» было предложено Инной Севериной, безвременно покинувшей нас 9 ноября 2012 г. Для Б.А.Ф. Инна была наставницей и старшей коллегой,

для М.В.С. — мамой, а для В.П.С. — просто всем, всем, всем... Незабвенной Инне мы посвящаем эту книгу.

В.П. Скулачев, М.В. Скулачев, Б.А. Фенюк

/-Ч ЧАСТЬ II

\.) НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОДЛЕНИЯ молодости

0

I. 7.4. Как мы взялись лечить неизлечимую болезнь —

255

БЛАГОДАРНОСТИ

Предисловие

Старение — под контроль человека

Что произошло со всеми взрослыми людьми на Земле за те секунды, когда вы читали эти строки? С американцами, китайцами, русскими и алеутами. С нами, с вами, с Папой Римским, с хранителем мечети Омара и негром — чистильщиком обуви на окраине Кейптауна? Мы все чуть-чуть постарели. Приблизились на несколько секунд к неизбежному концу.

Конечно, большинство людей не задумывается об этом. Все просто живут, стареют, а самые мудрые при этом стараются радоваться каждому моменту отведенного им срока. Мы привыкли считать, что старение — естественный и неизбежный процесс. *Естественный* — разумеется. Но с какой стати *неизбежный*?

Еще каких-то 100 лет назад диагноз «воспаление легких» по существу означал смертельный приговор. Неизбежный и естественный. А еще раньше большая часть людей совершенно естественно умирала годам к 30 от массы разных причин — холода, голода, агрессии со стороны хищников или соседей и т.п. Потом были изобретены огонь, одежда, сельское хозяйство, строительство жилищ и укреплений, медицина, антибиотики, да и социальная защищенность выросла со времен каменных топоров. И оказалось, что никакой *неизбежности* во многих, казавшихся ранее совершенно неподвластными человеку явлениях нет.

В ЭТОЙ КНИГЕ ПРИВОДЯТСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ЧТО СТАРЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ НЕИЗБЕЖНЫМ.

Авторы уверены, что на современном

ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ ЭТОТ ПРОЦЕСС МОЖЕТ и должен БЫТЬ взят под контроль человеком.

Мы познакомим вас с результатами самых последних научных исследований, проведенных в лучших лабораториях мира, которые говорят в пользу того, что программу старения можно остановить. Не все из новых фактов уже нашли свое объяснение. Но мы уверены, что знакомство с этими интереснейшими биологическими экспериментами и загадками вселит в вас уверенность в том, что старость не является обязательной для современного человека. Не пугайтесь, когда услышите о мощных электрических полях, заставляющих вращаться молекулярные машины в каждой клетке нашего тела, о химическом оружии, применяемом термитом-камикадзе, таинстве возникновения и исчезновения видов в процессе эволюции,

нестареющих существах и совсем других тварях, процесс превращения которых в дряхлых стариков занимает всего один месяц.

Книга рассчитана на обычного любознательного читателя. Для ее прочтения не нужно быть профессиональным биологом или врачом. Она состоит из двух частей, первая проще, вторая больше насыщена научными доказательствами. Для понимания сути будет достаточно первой части, но въедливый читатель сможет найти во второй части доказательства каждого потрясающего факта, изложенного в первой. В 10 главах первой части без лишних сложностей и свойственного некоторым ученым занудства рассказывается о том, как современная наука представляет процесс старения организма. Вторая часть, состоящая из 11 глав, — вполне серьезная, в ней приведены факты научных наблюдений и результаты экспериментов, из которых выросли концепции и выводы, изложенные в первой части. Таким образом, первая часть похожа на кусок вкусного торта, а вторая — на собранные в одном и том же месте муку, масло, сахар, сливки, цукаты и прочие кулинарные ингредиенты. Иметь дело с первой частью гораздо легче — она уже приготовлена для вас. Со второй же придется засучить рукава, взять рецепт и потрудиться кулинаром, потратив свое время и умственные усилия. И съедобность конечного результата вовсе не гарантирована, тут кое-что зависит и от вас!

Возможно, вы уже интересовались биологией вообще, эволюцией или, еще лучше, наукой о старении — геронтологией. Тогда вы можете пропустить первую часть и сразу начать со второй.

ЧАСТЬ I

КАК ПРОДЛИТЬ МОЛОДОСТЬ

Голый землекоп -нестареющее животное
ГЛАВА 1.1

Отмена старения: разве это возможно?

1.1.1. Что такое старение

Проблема старения издревле занимала умы людей. Кому нравится, что чем старше, тем немощнее становится наше тело. Попытки выяснить причины этого явления и, самое главное, затормозить процесс старения организма предпринимались с незапамятных времен. Не все знают, что знаменитый «философский камень», превращая железо в золото, должен был не только обогащать человека, но и обеспечивать ему вечную молодость.

На данный момент существует несколько сотен более-менее серьезных, то есть имеющих какое-то научное обоснование, теорий старения. Они делятся на две неравные группы. Большинство ге-

ронтологов — ученых, занимающихся старением, придерживается точки зрения, что старение является результатом накопления случайных повреждений и ошибок, неизбежных при функционировании сложной системы. В конце концов дефектов становится слишком много, и организм, окончательно состарившись, умирает. То есть живые существа стареют примерно так же, как автомобили. Очень грустная точка зрения. Потому что с накоплением случайных поломок на самом деле ничего сделать нельзя: на то они и случайные.

Есть более оптимистичный подход к проблеме старения. Геронтологи, к числу которых относится наша команда, считают, что стареем мы не просто так. Старение специально придумано природой и имеет глубокий биологический смысл, имеющий принципиальное значение для эволюции новых существ. Старение, а значит и смерть от старости, — это последние этапы нашего индивидуального развития. Они, так же как и все предыдущие этапы нашего созревания и развития, запрограммированы в генах. Все биологи знают, что в этих самых генах записано, как мы должны расти в утробе матери из одной-единственной малюсенькой клетки, развиваться после рождения, проходить половое созревание и превращаться во взрослого человека. И вдруг почему-то утверждается, что на этом запрограммированность развития неожиданно кончается. И все остальное природа будто бы пускает на самотек. Вся наша жизнь

жесточайшим образом контролируется различными генетическими программами, но классические геронтологи считают, что такие важнейшие аспекты жизни, как старение и смерть, отданы на откуп случайности. Ну уж нет. В такую безалаберность природы мы поверить не можем! В наших генах должна быть закодирована какая-то специальная программа, которая запускается в довольно молодом возрасте и заставляет нас стареть. Запуск этой программы вызывает постепенное ослабление функционирования всех систем организма, тем самым медленно и печально сводя нас в могилу.

При всей ужасности нарисованной нами картины на самом деле — это оптимистичный взгляд на старение. Потому что если для него существует специальная программа, то ее можно... сломать или, как говорят компьютерщики, «хакнуть». Биология еще слишком молодая наука, чтобы с легкостью создавать какие-то новые системы. Но ломать — не строить. Это мы уже худо-бедно умеем. А к чему приведет поломка или даже небольшая порча программы старения? К тому, что старение будет происходить медленнее. Не этого ли мы все и хотим?

Вмешательство в программу старения, закодированную В ГЕНАХ, ПРИВЕДЕТ К ЕЕ ПОРЧЕ И В ИТОГЕ К ТОМУ, ЧТО СТАРЕНИЕ БУДЕТ ПРОИСХОДИТЬ МЕДЛЕННЕЕ ИЛИ ВООБЩЕ ОСТАНОВИТСЯ.

Но позвольте, получается, что где-то внутри нас живут гены смерти? Враги, специально внедренные к нам с целью обеспечить, в общем-то наше биологическое самоубийство, причем весьма изощренным, мучительным, растянутым во времени способом — старостью? Посмотрим внимательней.

1.1.2. Гены самоубийства

Скажем сразу — гены смерти человека как индивида пока еще не найдены. Но мы должны рассказать вам о важнейшем открытии конца XX века — обнаружении генов смерти человеческих клеток. И не только человеческих.

Как вы знаете, все наше тело состоит из клеток. Они размножаются путем роста и деления пополам. Когда-то каждый из нас состоял всего из одной клетки — зиготы, получившейся в результате слияния яйцеклетки матери со сперматозоидом отца. С тех пор эта первая клетка много раз делилась, образовывала новые клетки, которые тоже делились, специализировались, превращаясь кто в нейроны, кто в клетки крови, кто в мышечные клетки. Внутри нашего тела все эти мириады клеток живут,

дышат, растут, общаются друг с другом, аккуратно и согласованно выполняют свои функции. И умирают.

Очень долго биологи не задумывались

О ТОМ, КАК, СОБСТВЕННО, КЛЕТКИ ЭТО ДЕЛАЮТ — умирают. Наверно, в игнорировании ЭТОГО ВОПРОСА БЫЛО ЧТО-ТО ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ, СВЯЗАННОЕ С САКРАЛЬНОСТЬЮ СМЕРТИ И СТРАХОМ ПЕРЕД НЕЙ. У НОРМАЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ НЕ ПРИНЯТО СЛИШКОМ ДОЛГО РАЗМЫШЛЯТЬ О НЕИЗБЕЖНОМ КОНЦЕ.

Вот все и думали, что клетки живут себе, живут, а потом бац — и умирают. Ну как вообще все живые существа. Правда, немного смущало, что разные клетки живут разное время. Некоторые — считаные дни, а некоторые — годы, или вообще сохраняются на протяжении всей жизни человека.

Однако в конце концов внимание биологов привлекла и эта мрачная сторона жизни клеток. И оказалось, что в подавляющем большинстве случаев клетки умирают не просто так. В них заложена смертоносная программа, запускающаяся в строго определенные моменты, при помощи строго определенных веществ и заканчивающаяся гибелью самой клетки. Это — программа биохимического клеточного самоубийства, названного биологами апоптозом. Причем реализация этой программы требует затрат энергии. Если клетку лишить ее источников, то она не умрет так быстро, как собиралась. Работу программы до определенного момента можно остановить и спасти «несчастную клетку». С помощью методов современной генной инженерии удается сделать клетку, которая вообще не способна к самоуничтожению. Для этого приходится выключить у нее определенные гены. То есть как бы «хакнуть» программу смерти.

Сама программа клеточного самоубийства уже неплохо изучена, об особенностях этого биологического механизма написаны тысячи научных статей. Оказалось, что этот элегантный и очень надежный каскад реакций в конце концов приводит к тому, что клетка аккуратно разбирает себя на «запчасти», используемые далее ее соседями в качестве строительного материала.

Удивительно, но практически все клетки ОРГАНИЗМА ОКАЗАЛИСЬ УЖАСНЫМИ МЕЛАНХОЛИКАМИ, ВСЕГДА ГОТОВЫМИ САМО-

убиться. Чтобы продолжать жить, они

ДОЛЖНЫ НЕПРЕРЫВНО ПОЛУЧАТЬ ИЗВНЕ

сигнал: «Живи дальше!»

Оказалось, что в любой ткани есть особые внеклеточные белки, специфичные именно для этой ткани и отсутствующие в

других тканях. Белки эти получили название ростовых факторов. Есть факторы роста мышц, печени, почек и т.д. В отсутствие этих факторов клетки нельзя культивировать вне организма: они быстро самоуничтожаются с помощью процесса, названного апоптозом. Успешно культивировать клетки животных научились тогда, когда стали добавлять соответствующий фактор роста в среду культивирования. А в нашем теле апоптоз оказывается для органа гарантом того, что в нем не поселятся клетки из другого органа. Попав в почку, клетка печени не найдет в ней фактора роста печеночных клеток и покончит с собой, поскольку окажется без фактора роста почек. Здесь некому будет послать ей сигнал «Живи дальше!».

Итак, в геноме любой клетки многоклеточного организма закодирован механизм ее самоубийства. Эта программа включается в ситуациях, когда клетка становится ненужной или даже вредной для организма. И эта программа совершенно необходима для правильного развития и здоровой жизни, а также для предотвращения «бунта» отдельных клеток, которые вместо честного выполнения своей работы на благо организма «сходят с ума» и начинают бесконтрольно делиться и разрастаться. Если это не предотвратить в самом начале, итогом такого клеточного бунта может стать известное всем страшное заболевание — рак.

1.1.3. Любовь и смерть у самых мелких

По большому счету, существование программы смерти отдельной клетки ничего не доказывает, кроме того, что природа вообще умеет программировать живые объекты на смерть. Действительно, все наши клетки живут в составе многоклеточного организма, и, как было сказано выше, гибель отдельных кпе-ток может быть очень даже полезна этому организму. Например, если эта клетка — раковая. Или если это клетка хвоста головастика, которому пришла пора превратиться в лягушку. Никогда не задумывались, куда девается хвост в этом случае? Все очень просто: его клетки получают сигнал самоубийства — команду на апоптоз, и аккуратно самоликвидируются. Если бы не апоптоз, то у нас с вами, дорогой читатель, были бы, например, перепонки между пальцами, как у человека-амфибии!

В ОПРЕДЕЛЕННЫЙ МОМЕНТ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ У ЧЕЛОВЕКА ДО РОЖДЕНИЯ МЕЖДУ ПАЛЬЦАМИ ПОЯВЛЯЮТСЯ ПЕРЕПОНКИ, КОТОРЫЕ ЗАТЕМ «РАССАСЫВАЮТСЯ» БЛАГОДАРЯ АПОПТОЗУ — САМОУБИЙСТВУ КЛЕТОК ПЕРЕПОНОК.

Но вот в чем загвоздка — существуют организмы, состоящие всего из одной клетки. Это бактерии, простейшие животные вроде амеб и давние друзья человека — одноклеточные грибы дрожжи. Если у этих тварей существует апоптоз, то это значит, что у них есть программа самоубийства всего *организма.*

Программа самоубийства действительно была обнаружена у дрожжей, причем совсем недавно — в самом начале XXI века. Главную роль в этом открытии сыграли российские биологи из МГУ, чем мы очень гордимся! Оказалось, что внешним сигналом, запускающим программу смерти, может быть феромон — вещество, выделяемое особями другого пола с целью привлечения партнера. Душераздирающие подробности полового размножения дрожжей можно узнать в главе 1.3 части II, предназначенной для углубенного чтения. Здесь же сформулируем главную мысль. Совершенно естественное вещество, запускающее половое размножение грибов, убивает дрожжевую клетку, если что-то идет не так в этом процессе. Причем делает это не потому, что оно само ядовито — его и образуются-то совсем ничтожные количества. Нет, дрожжи умирают потому, что феромон связывается с белком-рецептором на поверхности дрожжевой клетки и тем самым запускает сложнейший каскад «самораскручивающихся» реакций, в конце концов приводящих к смерти этого одноклеточного организма.

Это СОВЕРШЕННО УДИВИТЕЛЬНО, НО ПОЛОВОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ И СМЕРТЬ, КАК ПРАВИЛО, ИДУТ РУКА ОБ РУКУ ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ ВИДОВ ЖИВЫХ СУЩЕСТВ. И В ЭТОМ ЕСТЬ ГЛУБОКИЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ.

Помимо дрожжей, существует огромный мир микроорганизмов, также одноклеточных, но устроенных еще проще. Это так называемые прокариоты — эубактерии и архебактерии. У них также обнаружены механизмы самоликвидации, работающие иначе, чем в клетках человеческого организма или у дрожжей.

Например, у эубактерий существуют системы типа «долгоживущий токсин — короткоживущий антитоксин», когда клетка медленно синтезирует белок, потенциально способный ее убить. Такого убийства не происходит «в тучные годы», пока аминокислоты — вещества, необходимые для синтеза белков, находятся вокруг в достаточном количестве: клетка успевает быстро синтезировать белок-противоядие — антитоксин, который связывается с токсином и нейтрализует его. Токсины не только медленно синтезируются, но также медленно и распадаются. А вот антитоксин распадается быстро. В результате «в тощие годы», когда аминокислот начинает не хватать для синтеза новых

белков, антитоксин распадается и исчезает, в то время как количество токсина уменьшается лишь незначительно. Итог печален: токсин, освобождаясь из комплекса с антитоксином, активируется и убивает бактерию.

Бактерии гибнут, их становится меньше, а стало быть, снижается и потребление ими аминокислот. В конце концов количество аминокислот в немногих бактериях, оставшихся в живых, поднимается до уровня, достаточного для синтеза белков, и выжившие бактерии-счастливчики начинают снова синтезировать антитоксин, связывающий избыток токсина. Таким образом, популяция бактерий на своем, микроскопическом уровне решает проблему перенаселения Земли.

Итак, программы гибели, открытые первоначально в клетках многоклеточных существ, есть и у одноклеточных организмов. Поскольку в случае одноклеточного понятия «клетка» и «организм» совпадают, можно утверждать, что запрограммированная смерть организма записана в геноме по меньшей мере у этого типа живых существ.

Но, может быть, старение запрограммировано только у некоторых одноклеточных, продолжительность жизни которых измеряется днями, а у человека и всех прочих ныне живущих многоклеточных такая программа утрачена и они стареют и умирают как-то иначе? Давайте рассмотрим этот вопрос.

ГЛАВА 1.2

Жестокость или необходимость ради выживания?

1.2.1. Что такое феноптоз?

В этой главе приведены факты, наводящие на мысль, что умирать по программе могут не только одноклеточные, но и многоклеточные организмы. Для удобства изложения нам понадобится новый термин, обозначающий запрограммированную смерть организма. По аналогии с апоптозом клеток мы назвали самоубийство организма *феноптозом.* Заметим, что, например, для наших любимых пивных дрожжей феноптоз и апоптоз — это одно и то же, поскольку у них весь организм состоит всего из одной клетки.

Где нам искать примеры феноптоза? Первый выбор достаточно очевиден, если задуматься, зачем это явление может понадобиться в природе. Речь пойдет об однократно размножающихся существах.

Для многих видов живых организмов слова «любовь» и «смерть» в действительности означают два следующих друг за другом события. И родители либо вообще никогда не видят своих детей, либо немного подращивают их, а потом освобождают место молодым. Это жестоко, но целесообразно с точки зрения выживания популяции. Так быстрее сменяются поколения, что позволяет перебрать больше вариантов, увеличив разнообразие потомства, т. е. быстрее приспосабливаться к меняющимся условиям среды.

Не всем животным и растениям повезло

КАК ЧЕЛОВЕКУ ИЛИ, СКАЖЕМ, СОСНЕ. НАМ,

КАК И ЭТИМ ВЕЛИЧЕСТВЕННЫМ ДЕРЕВЬЯМ, РАЗРЕШЕНО ИМЕТЬ ПОТОМСТВО МНОГО РАЗ.

Как рождается новое поколение существ — более-менее понятно. Но задумаемся, а куда девается поколение предыдущее у таких однократно размножающихся видов? Мы считаем, что ответом на этот вопрос является феноптоз.

1.2.2. Жить в 9 раз дольше -это реально

Есть такая однолетняя травка — резушка, или по-латыни *Arabidopsis thaliana.* Это один из любимых объектов исследования для генетиков — такой же, как пивные дрожжи, плодовая мушка дрозофила и белая мышь. На лабораторном жаргоне ее зовут просто арабидопсис. Трава эта размножается всего один раз и умирает после того, как на ней образуются семена, спрятанные в мелкие стручки. Полный цикл от прорастания семени до цветения взрослого растения занимает всего несколько недель. Во многом за это арабидопсис так любим биологами — всю жизнь растения можно пронаблюдать за время одного чемпионата мира по футболу. Такая скорость развития арабидопсиса диктуется особенностями его жизни в диких условиях. Многие молекулярные биологи считают, что это растение специально создано природой. Другие уверены, что кто-то там, наверху, отвечает за создание видов для лабораторных исследований. Арабидопсис растет в местах «ранения» почвы, а точнее дерна.

Представьте себе основательно заросший летний луг. Плотно стоящие один к другому стебли, жуткое переплетение корней, образующих дерн. В общем — жесточайшая борьба за свет, воду, соли из почвы. Поди потягайся с такими монстрами, как пырей, борщевик или даже мятлик. Но вот по полю промчался лось. И его копыта вывоpотили из земли кусок дерна, обнажив свежую землю. Вот оно! Незанятое место! Кто выиграет схватку за возникший кусок жизненного пространства? Мощный пырей? Высокая ежа? Выиграет самый быстрый, а не самый сильный. За месяц, в течение которого другие травы только прорастут, арабидопсис успеет полностью вырасти, зацвести и дать миллионы мелких, размером с пылинку семян. Причем, пока остальные пыжатся, пытаясь вытянуть к свету огромный стебель, хитрый маленький арабидопсис может даже повторить раунд размножения еще раз, а то и не один. То есть когда-нибудь старые растения дадут семена и умрут, но прежде чем кусочек обнажившейся земли зарастет трава-

стволом и мясистыми листьями, а - обычное взрослое растение арабидопсиса (слева) возрастом около 2 мес. (близок к предельному для этого вида), и восьмимесячное растение-мутант (справа); б — листья арабидопсиса-мутанта в четырнадцать месяцев (фото из работы С.Мельцера и соавт. сайта http://www. nature.com/ng/

ми-монстрами, успеет взойти и зацвести еще одно поколение арабндопсиса. Изящно, не правда ли? Но для этого надо быстро расти и быстро умирать, чтобы пройти этот цикл несколько раз. Это значит, что у арабндопсиса должна быть программа феноптоза, включающаяся после цветения или созревания семян.

И совсем недавно она была обнаружена. Как часто бывает — случайно.

Группа бельгийских ученых изучала процесс цветения арабидопсиса и создала генетическую модификацию этого растения, убрав у него 2 гена из 22 000. Надо заметить, что это основной способ изучения живых существ биологами — испортить что-нибудь, а потом смотреть, к чему это приведет.

Так вот, выключение, или по-научному — нокаутирование, этих двух генов поначалу ни к чему интересному не привело. Растения-мутанты росли так же, как и обычные арабидопси-сы, пока не пришло время цвести. Они (мутанты) попытались это сделать, но получилось как-то не особенно хорошо. Цветы и появившиеся затем стручки были мелкие и немногочисленные... и вот тут начались чудеса. Обычные растения араби-допсиса в соседнем горшке уже умерли от старости (прошли отведенные им природой недели жизни), а мутанты продолжали жить. И расти. У них утолщался ствол, появлялись новые розетки листьев, хотя у нормального арабндопсиса розетка может быть только одна, на уровне почвы. Сами листья превратились из мелких, похожих на травинки перышек, в крупные, мясистые (см. рис. 1). Через месяц-другой ствол начал деревенеть, а весь этот монстр — расползаться по почве, укореняться новыми корневищами. Стареть он уж точно не собирался. Статья наших коллег из Бельгии была опубликована, когда возраст этого куста, или даже небольшого деревца, в девять раз превысил нормальный срок жизни мелкой травки араби-допсиса.

Не стоит думать, что запрограммированная смерть — это удел только «однолетников». Наиболее яркие примеры мы можем найти как раз среди многолетних растений, которые многие годы размножаются вегетативно, но в какой-то момент решают переключиться на половое размножение. Как правило, это приводит их к смерти. То есть после цветения и созревания семян растения-родители погибают.

Так, например, ряд видов бамбука имеет фиксированную продолжительность жизни, определяемую сроком цветения. Этот срок свой у каждого вида и варьирует он от 6 лет (зацветает на шестой год жизни) до 120 лет (зацветает на сто двадцатый год). Бамбук растет настолько густо, что между двумя отдельными стволами в принципе не может поместиться третий. Если бы родительские растения не отмирали, то у новых проростков не было бы никаких шансов добраться до света и питательной почвы. Поэтому цветение означает смертный приговор для предыдущего поколения этого растения.

Выключение 2 генов из 22 ООО генов,

СОСТАВЛЯЮЩИХ ГЕНОМ РЕЗУШКИ, ПРИВЕЛО К ТОМУ, ЧТО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ жизни ЭТОГО РАСТЕНИЯ УВЕЛИЧИЛАСЬ В 9 РАЗ.

Напомним, что любознательные бельгийцы не создавали никаких новых систем, чтобы получить арабидопсиса-долгожителя. Они только «испортили» растение, лишив его двух, как оказалось, генов смерти. Таким образом было доказано, что смерть арабндопсиса происходит не потому, что он просто не может жить дольше, чем несколько недель, из-за накопления в его тщедушном теле случайных ошибок, а потому что в его гены заложена специальная программа, убивающая организм в определенный момент его жизни, то есть программа феноптоза.

По-видимому, когда-то арабидопсис был высоким и «крутым» растением. Это доказывается тем, что он еще и сегодня умеет изображать из себя гиганта, если отключить феноптоз. Но потом он эволюционировал, «решив», что чем конкурировать с десятками таких же «крутых» видов, проще найти и оккупировать специальную нишу — раны в земле, чтобы быть там полным королем. Правда, лишь до тех пор, пока рана не зарастет «крутыми» видами растений.

То же самое происходит с агавой, которая много лет может расти и размножаться корневищами, а потом зацвести и погибнуть вскоре после созревания семян.

Другой яркий пример — мадагаскарская пальма *Ravenala madagascariensis*. Это величественное растение прекрасно себя чувствует вплоть до 100 лет, а потом зацветает мелкими цветами и вскоре после этого гибнет.

Подробности такого рода явлений любопытный читатель найдет в части II, разделе II.2.2.

1.2.3. Феноптоз у беспозвоночных. Богомолы не стареют

Имеют ли отношение к человеку реальное увеличение продолжительности жизни мелкого растения или конечная целесообразность гибели дрожжей? Человек — он из другого царства. Надеюсь, мы никого не обидим, если напомним, что мы — животные. В смысле, что согласно биологической классификации принадлежим к царству животных, и у нас очень многое происходит по-своему. Перейдем к животным.

Начнем с повелителей нашей планеты, если брать по разнообразию, эволюционной приспособленности и общей массе в тоннах. Нет, не с человеков. С беспозвоночных — это черви, моллюски вроде мидий или осьминогов и, конечно же, короли

биологии — вездесущие и невероятные насекомые. Утверждается, что если взять какое-нибудь большое дерево во влажных джунглях Южной Америки, завернуть его в полиэтилен и опрыскать инсектицидом, то с него нападает представителей различных видов насекомых больше, чем существует на всей Земле видов рыб, гадов, птиц и зверей вместе взятых. Спросите какого-нибудь классического биолога, кто является венцом эволюции? Конечно же, это двукрылые насекомые (мухи, комары), а вовсе не бескрылые двуногие существа,, которым все неймется.

Если У САМКИ ОСЬМИНОГА СРАЗУ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ ДЕТЕНЫШЕЙ УДАЛИТЬ ОСОБЫЕ ЖЕЛЕЗЫ, ОНА БУДЕТ ЖИТЬ ДАЛЬШЕ. В ПРИРОДЕ ЖЕ МОЛОДАЯ ОСЬМИНОЖКА ПЕРЕСТАЕТ ПИТАТЬСЯ И УМИРАЕТ СРАЗУ ЖЕ ПОСЛЕ ТОГО, КАК СТАНЕТ МАТЕРЬЮ.

При таком разнообразии беспозвоночных среди них должно быть несложно найти примеры феноптоза. И их действительно множество. Головоногие моллюски — некоторые виды осьминогов и кальмаров, так же как и однолетние растения, размножаются один раз. У кальмаров самец погибает сразу после спаривания, а самка — отложив «кладку». Показателен пример одного из видов осьминогов *(Octopus hummelincki),* самка которых перестает питаться сразу после появления детенышей. Причем, как и в случае с арабидопсисом, биологи сумели доказать, что тут дело не в каком-то неизбежном старении этой самки, а имеет место настоящая биологическая программа. Если у молодой матери удалить особые железы, то она не теряет способность питаться, живет дальше и может размножиться еще несколько раз.

Самка одного из видов богомола отгрызает голову самцу в конце полового акта, что многие годы приводилось как пример самой изощренной жестокости в мире насекомых. В действительности же оказалось, что у самца богомола семяизвержение наступает только после обезглавливания.

Показателен также пример поденок — небольших насекомых, у которых природой не предусмотрено... рта. Как же они живут? Дело в том, что, как обычно это бывает у насекомых, большую часть жизни поденка проводит в состоянии личинки, которая ест — будь здоров. Но потом наступает последний этап развития этого существа, и личинка превращается во взрослую поденку — что-то среднее между комаром и мотыльком. От личинки она наследует небольшой запас питательных веществ, который позволяет ей летать пару дней, если повезет — встретить партнера противоположного пола и отложить сотни тысяч яиц. После чего биологическая функция поденки считается

выполненной, кормить ее никакого смысла нет (с точки зрения эволюции!), и она умирает от голода. Типичный пример феноптоза.

У насекомых можно найти еще и не такие чудеса. Вплоть до самоходных химических бомб-камикадзе. Определенный вид термитов додумался следующим образом «утилизировать» старых рабочих особей. Всю жизнь они спокойно грызут дерево, строят свой термитник, но при этом потихоньку откладывают в особом изолированном отделе своего тела фермент, образующий ядовитое вещество. В старости, когда затупятся жвалы, рабочие бросают свое ремесло и присоединяются к термитам-солдатам, отправляющимся в набег на соседний термитник или атакующим какого-нибудь жука. Если враг разгрызет такого пожилого рабочего, то ядовитая емкость взрывается, распыляется отравляющее вещество и враг гибнет. Надеюсь, вы согласитесь, что вряд ли рабочие термиты превращаются в ходячие бомбы в результате накопления случайных ошибок? Более подробно об этом удивительном факте см. часть II, раздел 11.2.3.

1.2.4. Феноптоз у рыб, птиц и зверей

Примеры феноптоза среди растений и беспозвоночных давно уже не составляют секрета для ботаников и энтомологов. Для них совершенно очевидно, что запрограммированная смерть отдельных индивидуумов — это широко распространенное и биологически оправданное явление. Думаю, что им даже не очень понятно, почему мы поднимаем столько шума из-за такой банальности. Но одно дело — какие-то насекомые и растения, а другое — «высшие» животные — позвоночные. То есть рыбы, земноводные, рептилии, птицы и звери. И мы с вами. Быть может, именно среди них работает принцип бесценности жизни каждого отдельного индивида? Если такое высокоорганизованное существо, как тихоокеанский лосось, сумело вырасти, избежав кучи опасностей в море, то как же можно позволить себе такое расточительство, как самоубийство этой замечательной рыбины?

К сожалению для каждого конкретного лосося, и к счастью для всего вида этих рыб, они относятся к однократно размножающимся существам. Чтобы выиграть гонку за выживание у других видов, они придумали следующий трюк. Взрослые лососи живут в море, где много еды, но и куча опасностей. Вздумай они размножаться там, их икра и мальки были бы легкой поживой для самых разных хищников. И лососи бежали. Когда приходит пора размножения, лососи покидают море и начинают

долгое путешествие вверх по впадающим в него рекам, доходя до самых верховий с кристально чистой водой. То есть водой, в которой практически нет никакой еды, и она не может прокормить никаких серьезных хищников. Именно здесь лососи нерестятся. Но чем будут питаться их мальки? Как это ни ужасно — своими родителями. Правда, не напрямую. Сразу после нереста лососи погибают и их тела поедают мелкие рачки, бешено размножаясь на таком пиршестве. Представьте — живешь себе, голодаешь в «кристальной чистоте» заводи горной реки, питаешься неизвестно чем, каждая крошка провианта на счету и тут в эту заводь плюхается многокилограммовое чудовище и, немного побарахтавшись, сдыхает. Вот он, праздник для всей водоплавающей мелюзги! И этими-то страшно размножившимися на телах родителей рачками и питается молодняк лосося, оставив с носом орды морских хищников. Что особенно для нас важно, биологи опять-таки сумели предотвратить запрограммированную смерть лосося при помощи удаления у взрослых рыб определенных органов: гонад или коры надпочечников.

Складывается впечатление, что феноптоз существует у любых однократно размножающихся существ. Есть они и среди млекопитающих — например, австралийская сумчатая мышь (рис. 2), самцы которой совершают биохимическое самоубийство сразу после сезона размножения. Подробнее особо дотошный читатель углубит свои познания о феноптозе у позвоночных в части II, раздел 11.2.4.

Биологи СУМЕЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ ЗАПРОГРАММИРОВАННУЮ СМЕРТЬ ЛОСОСЯ ПУТЕМ УДАЛЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ РЫБ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ ИЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ.

Чтобы привлечь самку в период гона, самцы этой мыши, как и другие животные, выделяют феромоны. Оказалось, что помимо самок, под действие этих летучих веществ подпадают и сами самцы. Их улавливает специальный вомероназальный орган, который (не сразу, а при относительно длительном воздействии феромона) подает пока еще неизвестный сигнал в мозг, вызывающий разбалансирование гормональной системы этих симпатичных зверьков. Резко повышается продукция кортикостероидов, аномально подскакивают уровни адреналина и норадреналина, что в конце концов приводит к острой почечной недостаточности и смерти самцов сумчатой мыши. Кстати, можно кардинально продлить их жизнь, если просто никогда не показывать им самок. Тогда они не впадают в состояние гона, феромоны не выделяются и мышь не запускает смертельную программу феноптоза.

Обратите внимание, что австралийская мышь, как и дрожжи (о них речь шла в главе 1.1.3), использует феромон в качестве орудия феноптоза, хотя биохимические механизмы действия этого орудия в двух названных случаях оказываются совершенно различными.

Может показаться, что, приводя примеры запрограммированных самоубийств однократно размножающихся существ, мы ломимся в открытую дверь. Если одному или обоим родителям суждено погибнуть после размножения, то такое событие по определению должно быть как-то запрограммировано. На самом деле эти факты — скорее логическая преамбула к еще более интересной истории про феноптоз животных, которым разрешено размножаться многократно. Об этом — в следующей главе.

ГЛАВА 1.3

Смертоносные программы внутри нас: мифы и реальность

Задайте кому-нибудь из ваших знакомых или друзей вопрос: «Что вы знаете о леммингах?» Наиболее частыми ответами будут: «Ничего!» или же вы услышите занимательную историю о массовом самоубийстве в мире животных. Лемминги — небольшие грызуны, родственные хомячкам, обитающие в тундре и лесотундре Евразии и Северной Америки. Как и все прочие грызуны, они хорошо делают две вещи: едят и размножаются. Когда их становится слишком много, они съедают все съедобное вокруг, начинается голод, и часть

животных мигрирует прочь от изначального места обитания. В начале XX века в одной из детских энциклопедий была высказана смелая гипотеза: численность леммингов резко сокращается потому, что мигрирующие группы на самом деле не ищут новых мест обитания, а попросту сбрасываются с обрывов в море. Эта вполне безумная гипотеза, вероятно, тихо сгинула бы при очередном переиздании энциклопедии, но так случилось, что драматический образ массового самоубийства симпатичных хомячков был взят на вооружение студией Уолта Диснея и в конце 50-х годов прошлого века был запечатлен на кинопленку, а затем показан с киноэкранов миллионам детей. Тот факт, что съемки были постановочные, что леммингов доставили к месту съемки самолетом и что их специально сбрасывали с небольшого обрыва под прицелом кинокамеры, остался за кадром. В результате получился один из самых широко распространенных мифов о животных, закрепивший за леммингами славу существ, склонных к массовому суицидальному безумию. К реальности этот миф, увы, не имеет ни малейшего отношения.

Но в природе существуют и примеры настоящего самоубийства многократно размножающихся животных. Один из них — самоотверженная защита медоносными пчелами своего гнезда. Пчела, ужалив врага, оставляет в его теле свое жало и вскоре сама умирает. В этой ситуации тоже есть нечто понятное и близкое нам, людям — пойти на верную смерть ради благополучия своей семьи.

Всем известно, что многие животные идут на риск для жизни или даже на верную смерть, защищая свое потомство. Эта поведенческая модель близка и человеку: спасти своего ребенка, не жалея себя или даже ценою своей жизни вовсе не кажется

поступком странным или противоестественным.

Как же в ходе эволюции могли закрепиться такие поведенческие модели, если они серьезно повышают вероятность гибели животного или его потомков? Ответ заключается в том, что во всех подобных примерах *одна* жизнь приносится в жертву ради жизней *нескольких* животных своего вида или же животное идет на не очень большой риск ради того, чтобы уберечь сородичей от риска гораздо большего. Таким образом, в итоге сохраняется больше животных данного вида, и альтруистичная модель поведения оказывается эволюционно выгодной.

Гибель одного животного ради жизней НЕСКОЛЬКИХ ДРУГИХ животных СВОЕГО ВИДА оказывается эволюционно ОПРАВДАННОЙ И ГАРАНТИРУЕТ ВЫЖИВАНИЕ ВИДА.

Примеров подобного альтруизма достаточно много, и не только среди животных. Так, излюбленный объект ученых — бактерии кишечной палочки — иногда в ответ на поражение вирусом разрушают собственные клетки еще до того, как вирус размножится у них внутри и вызовет гибель. Таким образом бактерии, по-видимому, предотвращают распространение вирусной инфекции в популяции. Нечто похожее наблюдается и у высших животных, в том числе и у человека. При сепсисе, который иногда называют просто заражением крови, большое количество бактерий, попадая в кровь, вызывает тяжелое патологическое состояние организма — септический шок, который может привести к смерти. Как это ни печально, около 40% жертв сепсиса отправляются в мир иной, несмотря на все старания врачей их спасти.

Но позвольте, скажете вы, разве это не бактерии убивают человека при сепсисе, унося каждый год более ста тысяч жизней только в России? Представьте себе, нет! Бактерии не виноваты. Точнее, виноваты, но не потому что «съедают» человека изнутри или отравляют ему кровь, а просто потому, что они появились в крови. Причиной шокового состояния и смерти от сепсиса служит вовсе не вред, наносимый бактериями, а реакция организма на их наличие. Определенные вещества, присутствующие только в бактериях, в первую очередь — липополисахариды (ЛПС), вызывают в организме воспалительную реакцию. Это разумно: в ответ на развитие инфекции у нас поднимается температура и активируются прочие иммунные механизмы, помогающие бороться с микробами. Но если по каким-то причинам инфекция продолжает развиваться, то по мере увеличения концентрации ЛПС в крови воспалительная реакция организма лавинообразно нарастает, выходит из-под контроля, и в итоге может привести к саморазрушению и смерти. В некотором смысле это похоже на

аллергию, когда одно присутствие чужеродного вещества — даже безвредного — вызывает неадекватно бурный иммунный ответ, вплоть до анафилактического шока и смерти.

Биологический смысл гибели человека от заражения крови в том, чтобы не ДАТЬ РАСПРОСТРАНИТЬСЯ потенциально опасной инфекции, попавшей в его

ОРГАНИЗМ.

Очевидно, что с точки зрения организма самоубийственная реакция септического шока вредна. Гораздо разумнее было бы бороться с инфекцией «до последней капли крови», задействовать все силы организма на уничтожение бактерий. Если инфекция пересилит — что ж, увы. Но сдаваться еще до того, как иссякли силы для борьбы — это попросту глупо! В чем же смысл такой гипертрофированной реакции на бактериальное заражение? Почему организм убивает себя при массовом бактериальном заражении, даже если оно само по себе еще не несет смертельной опасности? Биологический смысл этого явления может быть следующим: как можно скорее уничтожить носителя потенциально опасной для вида инфекции и тем самым предотвратить ее распространение. Вредная для организма программа сохраняется потому, что приносит пользу популяции. Если вы хотите подробнее узнать о септическом шоке как частном случае феноптоза, см. часть II, раздел 11.3.2.

В любом случае сам факт наличия у живых организмов генетических программ, вредных для организма, но полезных для популяции, не вызывает сомнений. И вполне может быть, что старение — тоже одна из таких программ.

ГЛАВА 1.4

Жизнь или размножение — что выбрать?

1.4.1. Что определяет продолжительность жизни?

У верблюда два горба, потому что жизнь — борьба». Эта веселая присказка по сути является универсальным и вполне научно точным объяснением всего удивительного разнообразия форм жизни на нашей планете. Как это ни печально звучит с точки зрения человеческой морали и норм гуманизма, но жизнь любого организма возможна только ценой смерти других организмов. Это может быть очевидным: вот прыгал зайчик, прыгал — а лиса его съела. Это может быть скрыто, как в случае конкуренции растений за солнечный свет и органические вещества почвы — но это почти всегда так. Любая форма жизни размножается и распространяется как можно шире, и ограничивают ее в этом только внешние факторы, в первую очередь — недостаток доступной энергии и ресурсов из-за предельно жесткой конкуренции. И буйство жизни вокруг, которым мы обычно восхищаемся, — это арена непрекращающейся безжалостной битвы, в которой одни организмы прямо или косвенно убивают и съедают других, чтобы выжить самим. Ведь каждый живой организм — это «лакомый кусочек», готовые питательные органические вещества, которые можно использовать и как источник энергии, и как материал для того, чтобы поддерживать себя любимого.

Но в эволюционной игре выживание, как ни странно, не есть наивысшая ценность. Чаще борьба идет за размножение; побеждает не тот, кто дольше проживет, а тот, кто сумеет наиболее эффективно размножиться в условиях, когда все вокруг хотят того же самого и норовят оттяпать кусок твоей еды, а при возможности и кусок тебя самого. И стратегия в этой игре зависит от тысячи факторов и от решений миллионов других игроков. В одних условиях может оказаться выигрышным сделать ставку на скорость, плодиться быстро и не жалеть себя; в других — наоборот, сделать краеугольным камнем самосохранение и размножаться медленно, но верно, максимально оберегая и себя, и потомство.

Все это — вещи достаточно тривиальные для любого читателя, знакомого с современной теорией эволюции. Какое же отношение это имеет к старению?

Самое прямое. Первое: главное — не жизнь, а эффективность размножения. Второе: любое живое существо вынуждено жертвовать одним во имя другого, потому что доступные ресурсы и энергия ограничены. И рыбку съесть, и на велосипеде покататься не выйдет — конкуренты опередят в гонке за размножение и вытеснят с лица Земли. Отсюда следует простой вывод: тратить ресурсы на поддержание жизни живому существу имеет смысл только в том случае, если у него еще есть шансы оставить потомство. Этот вывод — количественный: чем меньше шансов оставить потомство, тем меньше ресурсов и энергии следует тратить на самоподдержание.

Чем меньше шансов у живого существа

ОСТАВИТЬ ПОТОМСТВО, ТЕМ МЕНЬШЕ ЭНЕРГИИ И РЕСУРСОВ ОНО ТРАТИТ НА ПОДДЕРЖАНИЕ СВОЕЙ ЖИЗНИ.

Что же в таком случае можно ожидать увидеть в мире, где каждый день (не говоря уже о ночах!) тебя подстерегают тысячи опасностей и тысячи голодных ртов в буквальном и переносном смысле жаждут тебя слопать? Очевидно, что в таком мире выжить каждый следующий год жизни будет все менее и менее вероятно. Значит, и вероятность оставить потомство также будет снижаться. И чем более враждебен для тебя мир вокруг, чем больше ежедневный риск смерти, тем быстрее будет это снижение. Соответственно, тем важнее будет быстрота размножения, и тем меньше смысла тратить ценные ресурсы на поддержание собственной жизни.

Наблюдаемое в природе положение вещей полностью подтверждает эту логическую цепочку. Насекомые, грызуны и прочие мелкие и беззащитные животные имеют короткий век, а рекордсменами по продолжительности жизни являются такие неуязвимые гиганты, как киты, крупные рыбы и гигантские черепахи. Птицы и летучие мыши, получив дар полета, также могут позволить себе жить долго и обзаводиться потомством без лишней спешки — уйдя из кипучей битвы за жизнь на поверхности земли, они резко снизили риск смерти. Да и мы с вами, уважаемый читатель, тоже можем служить иллюстрацией этого явления: человеческий разум дал нам как виду уникальную возможность свести к минимуму большую часть опасностей, подстерегающих высших обезьян в природе. И по продолжительности жизни мы также с солидным отрывом опережаем всех наших родственников-приматов. Пара сотен тысяч лет эволюции в относительно комфортных условиях уже привели к тому, что продолжительность жизни человека заметно увеличилась. И если нам так хочется жить до двухсот лет — нужно всего-навсего подождать еще пару сотен тысячелетий,

продолжая существовать в цивилизованном и безопасном мире. Но мы хотим жить дольше уже сейчас или хотя бы через несколько десятков лет! — и это правильно.

Вышеприведенные соображения — это достаточно общепринятые в научном сообществе взгляды на продолжительность жизни и старение как результат работы естественного отбора. Подытожим их кратко.

1) Живому существу требуются ресурсы и энергия: как для поддержания собственного тела в хорошей форме, так и для размножения.

2) Ресурсы и энергия жестко ограничены и за них идет острая конкуренция. Каждая калория на счету!

3) В эволюционной борьбе часто выигрывает тот, кто эффективнее размножается, даже малюсенькое преимущество здесь через сотни поколений приведет к полному вытеснению тех, кто плодится похуже.

4) Если среда обитания враждебна и ежедневный риск смерти высок, то оптимальной эволюционной стратегией будет вкладывать как можно больше ресурсов в размножение, в том числе и «в ущерб здоровью».

5) Чем меньше ресурсов организм тратит на себя самого, тем быстрее будет его износ и старение.

Важный и не совсем очевидный вывод из этого: старение вовсе не является обязательным атрибутом жизни. Ведь каждое живое существо, от букашки до слона, развивается из одной-единствен-ной клетки, выстраивает свое удивительное сложное тело, растет и взрослеет, и, наконец, достигнув половой зрелости, приступает к размножению. По сравнению со всем этим задача поддерживать уже сформированное тело и не давать ему слабеть выглядит куда более простой. Большинство опасностей уже позади, рискованные периоды младенчества, детства и юности в прошлом; организм находится на пике своих возможностей — казалось бы, живи и размножайся! И некоторые животные и растения так и делают.

Знакомьтесь: сосна остистая межгорная, рекордсмен по долголетию на нашей планете. Пять тысяч лет — более чем преклонный возраст, не правда ли? Когда египтянам впервые пришло в голову построить пирамиду, некоторым из ныне живущих сосен была уже не одна сотня лет! И никаких признаков дряхлости, старческого упадка и прочих атрибутов старости! Более того, в размножении тысячелетние сосны-старушки и старики не менее активны и успешны, чем их юные, столетние сородичи.

Но деревья — это неинтересно, скажете вы. Они совсем

другие, и мы привыкли к тому, что среди них есть долгожители. Те же знакомые всем нам дубы, хоть и не пирамиды, но времена Пушкина прекрасно помнят. А как обстоят дела с долгожителями в царстве животных?

Тоже очень неплохо. Двустворчатый морской моллюск *Arctica islandica,* обитающий в холодных водах северной Атлантики и Северного Ледовитого океана, живет более четырехсот лет, не ведая особых забот. А вот исполинская черепаха: старейшие экземпляры доживали до двухсот пятидесяти лет, и опять-таки незаметно, чтобы столь преклонный возраст отрицательно сказывался на их физической форме и половых способностях. Некоторые представители морских окуней *(Sebastes aleutianus)* также живут более двухсот лет, и, глядя на особо зрелые экземпляры, никак нельзя сказать, что старость для них — не радость и что они в чем-то уступают всякой столетней мелюзге, которая им в пра-пра-правнуки годится.

Ну а среди млекопитающих, есть ли они — нестареющие счастливцы? Оказывается, есть. Гренландский кит, судя по всему, не подвержен снижению жизнеспособности с возрастом. Поэтому неудивительно, что он также является и рекордсменом по продолжительности жизни среди млекопитающих более двухсот лет! Справедливости ради отметим, что второе место с результатом в 122 года на момент написания этой книги держим мы, люди. Однако здесь дело может быть просто в отсутствии достоверной информации о многих других видах долгоживущих млекопитающих.

1.4.2. Не болеют и не стареют — есть и такие

Гренландский кит, однако, не единственное нестареющее млекопитающее. Еще один пример нашелся на земле, а точнее — в ней. Речь идет о небольших грызунах своеобразного вида, живущих в Африке, — голых землекопах *(Heterocephalus glaber)*. Это мелкие безволосые животные, на вид более всего напоминающие сосиску с зубами, (рис. 3). В семье не без урода, и голый землекоп, несомненно, выиграл бы в обширной семье грызунов конкурс за место урода номер один. Поставьте рядом пушистых морских свинок, симпатичных крохотных мышат, хитрых и ловких крыс — и безволосого, подслеповатого зубастого землекопа, и выбор станет очевиден.

Но как часто бывает, под личиной гадкого утенка прячется удивительный, почти волшебный зверь.

Старение

ВОВСЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ АТРИБУТОМ ЖИЗНИ.

Голые землекопы живут в Африке в саваннах и полусаваннах, где роют в твердой, как бетон, почве длинные системы подземных ходов. В этом лабиринте живет семья из примерно ста животных. Правит семьей царица, и правит безжалостно и жестоко. Она третирует всех остальных самок и не дает им обзаводиться потомством. Сама же она купается в любви и внимании двух-трех мужей и практически непрерывно размножается. Остальные же самцы и самки исполняют в семье роль рабочих, солдат и добытчиков пищи. Солдаты отважны: если в тоннель проник опасный враг, то солдат, перед тем как вступить в схватку, дает сигнал остальным, и те замуровывают за его спиной ход, оставляя его один на один в смертельной битве.

А еще у голых землекопов до сих пор не обнаружена такая страшная болезнь, как рак. И ученые всего мира пытаются

разобраться в этой загадке и узнать тайну здоровья ужасной сосиски с зубами. Но самый главный удивительный секрет этих неприглядных зверей заключается в том, что они *не стареют.*

В отличие от нас с вами с возрастом голые землекопы не становятся слабее, не покрываются морщинами (если не считать тех, которые появились еще в юности), не теряют зубов, сохраняют энтузиазм и прыть в вопросах продолжения рода и не снижают жизнеспособности в целом.

Отчего же умирают эти загадочные звери? Обычные голые землекопы, которые не участвуют в размножении, а выполняют разные хозяйственные задачи — прогрызают новые тоннели, защищают гнездо от змей и от посягательства соседних семей землекопов, приносят царице пищу и т.п., — гибнут в основном от внешних причин (стычки с родственниками, с соседними кланами землекопов, с врагами). Вообще жизнь рядового голого землекопа полна опасностей и не слишком долга — в среднем около трех лет. Однако царица (и ее мужья), находясь на полном довольствии в безопасных укрытиях в сердце лабиринта тоннелей, живут гораздо дольше — десятки лет. В неволе, где голым землекопам не угрожают голод, змеи и воинственные соседи, рекорд их долголетия на сегодня — 32 года, причем уже ясно, что это не предел — наблюдения за этими грызунами в лаборатории еще не окончены.

32 года жизни — это много или мало? Все познается в сравнении. Обыкновенная мышь — животное примерно того же разряда, что и голый землекоп: и та, и другой — грызуны, и они почти одинаковы по размеру. Однако мышь живет около 3 лет и к концу этого срока седеет, сутулится, плешивеет и демонстрирует все прочие признаки старения. Голый землекоп живет как

минимум в 10 раз дольше, и даже через 30 лет

по-прежнему бодр и весел! Этот феномен не мог не привлечь внимания ученых, и после многолетнего изучения голых землекопов в неволе было установлено, что вероятность смерти этих грызунов не зависит от их возраста. То есть они не стареют в отличие от нас, людей, у которых век хоть и дольше, но тем не менее с возрастом вероятность смерти резко увеличивается. Более подробно о голом землекопе см. часть II, разделы 11.5.1.

Многолетнее изучение голых землекопов В НЕВОЛЕ ДОКАЗАЛО, ЧТО ЭТИ ЖИВОТНЫЕ НЕ стареют: вероятность смерти этих грызунов ОЧЕНЬ НИЗКА И НЕ зависит от их возраста.

Наличие нестареющих животных позволяет нам утверждать одну очень важную вещь: феномен старения — вовсе не «обязательная программа» для живых существ, населяющих нашу планету. Этот феномен появляется лишь там, где дает преимущества с эволюционной точки зрения.

Теперь, когда мы разобрались в причинах происхождения феномена старения и узнали, что некоторые счастливые обитатели Земли, в число которых люди почему-то пока не попали, уже вовсю наслаждаются жизнью без старости, пришло время вернуться к главному вопросу: как же устроено старение живых существ? Является ли оно программой, согласно которой наше тело медленно, но верно портится по намеченному еще при зачатии плану? Или же мы, подобно автомобилю, накапливаем потихонечку то тут, то там различные повреждения и в итоге постепенно приходим в полную негодность просто потому, что изначальный дизайн всех частей и узлов рассчитан на некий определенный срок эксплуатации? Вопросы эти вовсе не праздны. Чтобы победить старение, в первом случае нам достаточно разобраться в том, как работает программа старения, и сломать ее, а во втором — полностью менять весь дизайн и устройство нашего тела. Второй, к сожалению, в ближайшие несколько десятилетий не имеет шансов воплотиться в жизнь. Первый вариант — вполне посильная задача для современной биологии.

ГЛАВА 1.5

Принцип полезности бабушек и дедушек

1.5.1. Поститься полезно

Разные живые существа стареют по-разному — в этом читатель уже мог убедиться при чтении предыдущих глав. Растения-однолетники отравляют сами себя после того, как дадут семена, и под действием собственного яда в короткий срок теряют жизнеспособность и умирают. Примерно то же самое происходит с тихоокеанским лососем или с некоторыми видами американских опоссумов: начало периода размножения запускает программу, которая за короткий срок полностью разрушает организм. Примечательно, что в случае опоссумов это касается только самцов — они умирают, как и сумчатая мышь, в течение нескольких недель после гона. Самки же спокойно вынашивают, рождают и воспитывают детенышей, а при известной доле везения могут даже дожить до следующего периода размножения. Для вкусненьких опоссумов, которыми готовы полакомиться все кому не лень, везение жизненно необходимо!

Гигантские черепахи, гренландские киты и голые землекопы, наоборот, вообще не желают стареть, живут очень долго и умирают от разнообразных, обычно плохо понятных причин без видимых признаков одряхления. Основная же масса форм жизни, в том числе и люди, подвержены «классическому» варианту старения: после завершения роста и достижения половой зрелости начинается плавное, неуклонное ослабление всех жизненных функций. Как следствие, вероятность смерти растет с возрастом. Для человека этот процесс начинается с возраста 12-15 лет.

И здесь мы подходим к главному вопросу: какова природа старения? Является ли оно следствием медленного накопления случайных поломок и дефектов в нашем теле, способности которого к самовосстановлению ограничены, или же старение — результат специальной программы, записанной в наших генах?

Простого и однозначного ответа на этот вопрос сейчас нет, в первую очередь потому, что мы пока не знаем, насколько универсальны механизмы старения у разных организмов. В случае однолетних растений, тихоокеанского лосося и вышеупомянутых опоссумов очевидно, что их смерть — следствие работы генетической программы. В случае людей или крыс это уже

совсем неочевидно. Но факт наличия у организма неких «резервных мощностей», которые в определенных условиях могут быть задействованы для того, чтобы замедлить старение, сомнений не вызывает. И способ, которым можно задействовать эти мощности, также хорошо известен. Нужно просто меньше есть.

Речь идет о том, что называется учеными «ограничение калорийности питания» и на сегодняшний день является единственным научно доказанным методом увеличения продолжительности жизни для млекопитающих. Если вы думаете, что это знание — результат научного прогресса последних лет, то вы ошибаетесь. Открытие это было сделано почти 80 лет назад. Биохимик и диетолог Клайв МакКей обнаружил, что если взять две группы крыс и предоставить одной группе есть столько пищи, сколько животные хотят, а другой группе давать на 30-50% меньше (но сохранить полную дозу витаминов и микроэлементов), то крысы, сидящие на диете, будут жить заметно дольше, чем крысы-обжоры. Особенно ярко этот эффект проявился у самцов: одна из «голодающих» групп жила почти на 85% дольше контрольной группы! Причем воздержанность в пище приводила не только к увеличению средней продолжительности жизни, но также заметно увеличивала и ее максимальную продолжительность.

Еще 80 лет назад было научно доказано, ЧТО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ жизни ДОСТОВЕРНО увеличивается при ограничении питания.

Удивительно, но это открытие долгое время оставалось в разряде «забавных курьезов биологии», и несколько десятилетий никто всерьез не изучал чудодейственные последствия ограничения калорийности питания. Но по мере роста интереса ученых к проблеме старения этот феномен привлекал к себе все больше и больше внимания. Эксперименты МакКея были многократно воспроизведены в разных лабораториях; тот же эффект был показан на мышах, а затем в США начался масштабный эксперимент по изучению влияния ограничения питания на обезьян. На момент написания этой книги эксперимент еще не закончен, так как часть наблюдаемых животных пока еще жива (крыса живет около трех лет, а максимальная продолжительность жизни макаки-резуса — сорок лет). Но предварительные результаты уже достаточно однозначно указывают на то, что и у обезьян ограничение питания замедляет старение и продлевает жизнь (рис. 4).

Ажиотаж вокруг вышеописанного явления вполне понятен: ведь если у людей ограничение калорийности питания будет

работать так же, как у крыс и мышей, то средняя продолжительность нашей жизни вырастет до 110-120 лет, а максимальная превысит 150! Головокружительные перспективы, не правда ли?

Впрочем, если побороть головокружение и взглянуть на вещи более трезво, то в бочке меда сразу обнаружится пара-тройка ложек дегтя. Во-первых, мы — не мыши. Мышиный век короче нашего примерно в 20 раз, и вовсе необязательно, что нашу и без того почти рекордно долгую для млекопитающих жизнь можно дополнительно «разогнать» житьем впроголодь так, как это получается у грызунов. Во-вторых, даже если биология старения у нас окажется такой же, как у наших братьев меньших, то согласились ли бы вы, читатель, всю жизнь провести впроголодь ради того, чтобы жить на пару десятков лет дольше? В-третьих, современный мир, независимо от того, нравится нам это или нет, в значительной степени управляется жаждой прибыли. Человеческая мысль и усилия направлены в сторону изобретения вещей, которые можно продать. А ограничение питания продать нельзя. Поэтому вряд ли можно ждать большой рекламной кампании на этот счет, даже если ученые докажут, что пост замедляет старение человека.

Но есть во всей этой истории «долголетия впроголодь» один очень важный аспект, посылающий нам весьма яркий луч надежды.

Он заключается в том, что *старение в принципе можно замедлить*! А это значит, что — если не полностью, то в значительной степени — мы стареем не так, как стареют автомобили, и что старение — это программа. Если бы старение было просто следствием накопления «поломок» в организме, то ограничение питания должно было бы лишь ускорять его! Ведь меньше калорий — это меньше энергии на «ремонт» и на поддержание организма в хорошей форме.

Продление жизни млекопитающих в ответ на ограничение питания означает, что в организме существует значительный резерв жизненных сил, который можно использовать для замедления старения. И сейчас многочисленные ученые по всему миру пытаются понять, каким образом это происходит и как можно задействовать этот резерв без того, чтобы пожизненно мучить себя жестким недоеданием.

Старение в принципе можно замедлить.

Если У ЛЮДЕЙ ОГРАНИЧЕНИЕ ПИТАНИЯ РАБОТАЕТ так же, как у других млекопитающих, СРЕДНЯЯ продолжительность нашей жизни вырастет до 110-120 лет. Ученые выясняют, как можно задействовать этот резерв без того, чтобы пожизненно

мучить себя жестким недоеданием

Но вернемся к главной теме этой главы — к природе старения. Если наша гипотеза верна, то «классическое» старение — *то есть медленное и согласованное ослабление всех жизненных функций с возрастом — это явление, запрограммированное в наших генах.* Иными словами, в какой-то момент (в возрасте около 12-14 лет) наш организм начинает медленно, но верно сам себя разрушать. Зачем могла понадобиться такая странная и вредная программа; почему в ходе эволюции естественный отбор не вымел «ущербных» стареющих животных?

5.1.2. О пользе «железных старцев»

В главе 11.3 мы уже разобрались с тем, что в ходе эволюции у живых организмов могут сохраняться генетические программы, вредные для индивидуума, но полезные для популяции. Но какая польза для популяции может быть в нелепом медленном самоотравлении индивидов, образующих эту популяцию? Попробуем разобраться.

Представим себе два вида животных: один обычный, стареющий, а другой — из разряда вечно юных счастливчиков. Посмотрим сначала на стареющих животных. Большинство особей в популяции — это или подрастающее потомство, или молодые, полные сил особи. Старение, безжалостно отнимая жизненные силы у тех, кто постарше, приводит к тому, что с определенного возраста более зрелые особи проигрывают молодым в брачном соперничестве, и их шансы на размножение начинают резко падать. Вместе с этим падают и шансы успешно избегать опасностей, находить пищу, сопротивляться болезням и паразитам. При таком положении вещей печальный финал не заставит долго себя ждать, и чем старше становится животное, тем меньше у него шансов встретить очередной рассвет.

Старики не выживают в дикой природе: *«молодым* везде у нас дорога». В результате старение приводит к ускорению смены поколений и к большей скорости эволюции и пластичности популяции в быстро меняющихся условиях.

Но давайте взглянем повнимательней на тех «железных старцев», которые все же — несмотря на преклонный возраст и снижение общей жизнеспособности — ухитряются продолжать жить в безжалостном мире клыкастых врагов и не менее клыкастых молодых сородичей. Как им это удается? Наверняка у них есть какие-то особо ценные свойства, дающие им преимущества перед основной массой прочих животных того же

вида. Или — говоря на языке биологии — у них есть некие полезные гены, обеспечивающие в данных условиях обитания заметное эволюционное преимущество, позволяющее им успешно конкурировать за пищу и размножение с более сильными молодыми особями. В результате получается, что благодаря старению популяция быстрее обогащается ценными в данных условиях генами. То есть, кроме общего ускорения эволюции за счет удаления более взрослых особей из размножения, старение также может помогать отбирать возникающие новые полезные признаки.

Благодаря полезным свойствам «железных СТАРЦЕВ» ПОПУЛЯЦИЯ БЫСТРЕЕ ОБОГАЩАЕТСЯ ЦЕННЫМИ В ДАННЫХ УСЛОВИЯХ генами. Значит, старение также может помогать отбирать возникающие новые

ПОЛЕЗНЫЕ ПРИЗНАКИ И СПОСОБСТВОВАТЬ УСКОРЕНИЮ эволюции.

А что у нас творится в популяции нестареющих животных? Там возраст — это скорее преимущество, ведь сил меньше не становится, плюс еще и приходит опыт — «сын ошибок трудных». Кроме того, нередко нестареющие животные растут всю жизнь, а размер, как ни верти, имеет значение. В результате смертность у нестареющих животных вполне может падать с возрастом, а успешность размножения — расти. Получается популяция, где небольшое число пожилых особей подавляет массу молодых сородичей, вытесняя их в брачной конкуренции и не давая места под солнцем. Очевидно, что генетическое разнообразие такой популяции будет гораздо ниже, чем в такой же популяции стареющих животных. Более того, так как накопление ошибок в генетическом материале все же происходит — пусть и медленно, но неизбежно, — великовозрастные нестареющие «патриархи» и «праматери» со временем будут давать все менее и менее «качественное» потомство. Все это вместе означает, что при резкой перемене условий обитания (а в природе это происходит с завидной частотой: то ледниковый период случится, то вулкан извергнется и климат поменяется, то какой-нибудь чужеродный вид приплывет с соседнего материка и всех сожрет) нестареющая популяция имеет гораздо меньше шансов пережить эту перемену. Ведь чем генетически разнообразнее популяция, тем больше вероятность, что какая-то часть ее особей окажется лучше приспособлена к новым условиям.

С нашей гипотезой о старении как механизме ускорения эволюции и увеличения пластичности популяции хорошо согласуется тот факт, что большинство нестареющих животных существуют в высокостабильных условиях внешней среды. Киты,

рыбы, морские ежи, омары — все они живут в океане, где изменения происходят крайне медленно. Голый землекоп также спрятался от переменчивых условий внешнего мира под землей, где и температура, и влажность, и все прочее почти постоянно. А большинство остальных животных продолжает «толкаться» на поверхности Земли, где что ни день, то новая напасть и сегодня никогда нельзя с уверенностью сказать, что ждет тебя завтра. Поэтому неудивительно, что если бросить на живую природу быстрый поверхностный взгляд, то кажется, что старение вездесуще, универсально и неизбежно. Ан нет! Вполне возможно, что старение — это лишь способ ускорить собственную эволюцию, повысить «эволюционируемость» — гибкость и приспособляемость к быстро сменяющимся внешним условиям. И вполне вероятно, что именно поэтому феномен (программа?) старения, несмотря на его очевидную вредность для каждой отдельной особи, закрепляется эволюцией и является столь широко распространенным в живой природе.

Несколько лет тому назад мы предложили гипотезу о том, что старение может быть способом ускорения эволюции. У Эзопа есть афоризм, что заяц всегда убежит от лисы, так как для него это вопрос жизни и смерти, а для нее — всего лишь проблема обеда. Сказанное означает, что лисы не участвуют в естественном отборе зайцев. По-видимому, такое утверждение справедливо применительно к молодым, сильным зайцам. Но так ли это, если мы примем во внимание, что при старении заяц бежит все медленнее? Рассмотрим следующий умозрительный эксперимент. Два молодых зайца, один поумнее, а другой поглупее, встретив лису, имеют практически равные шансы удрать от врага просто потому, что бегают гораздо быстрее лисы («сила есть — ума не надо!»). Однако с возрастом умный заяц получит преимущество перед глупым, и это преимущество может оказаться решающим, когда скорости бега зайцев снизятся из-за старения до скорости бега лисы. Теперь у умного зайца, который, увидев лису, тотчас пустится наутек, будет гораздо больше шансов спастись, чем у глупого, который замешкается, а значит, только умный будет продолжать плодить зайчат. В результате заячья популяция поумнеет.

В этот момент нам часто задают вопрос: если старение такая полезная штука, то, получается, что геронтологи хотят навредить человечеству как виду, замедлив нашу эволюцию и таким способом лишив нас перспективы развития? Не стоит ли вообще запретить исследования в этом направлении? Конечно же, нет.

Старение полезно как инструмент ускорения эволюции. В остальном от НЕГО одни неприятности. Поскольку эволюция

человека давно прекратилась, то старение ему уже ни к чему.

Мы больше не являемся объектом естественного отбора, обеспечивающего выживание индивидов, наиболее приспособленных к условиям окружающей среды. Если нас что-то не устраивает в этой среде, мы изменяем ее, а не меняемся сами. Если нам холодно, то мы не ждем, пока у нас и наших потомков вырастет мех. Вместо этого мы давно научились облачаться в шкуры зверей и разводить огонь. Если окружающая среда пытается сгубить нас микробами, мы не выводим более устойчивую к инфекциям когорту людей, а изобретаем антибиотики. Хорошо это или плохо, но эволюция человека как вида практически остановилась. Ее место занял технический прогресс. По-видимому, программа старения у человека обречена на исчезновение и рано или поздно отомрет, как это уже случилось у нестареющих животных, не имеющих врагов и поэтому не испытывающих давления естественного отбора. А это значит, что наше старение — вредный и отмирающий атавизм, борьба с которым разумна и оправдана.

Заметим, что если старение необходимо для ускорения эволюции, то начинаться оно должно очень рано, чтобы животное успевало существенно состариться, оставаясь при этом в репродуктивном возрасте. Действительно, ослабление иммунной системы начинается где-то между 10 и 15 годами, тогда же начинает замедляться заживление ран и аккомодация зрительного аппарата. Уменьшение мышечных волокон в скелетных мышцах заметно уже после 20 лет, ослабление остроты зрения — с 30 лет, уменьшение объема легких с 35 лет, а эластичности кожи — с 45 лет. В животном мире если особь уже не размножается, то она как бы невидима для эволюции. Какой бы невероятно полезный новый признак она ни несла в своих генах, их уже невозможно передать следующим поколениям. У большинства животных эта проблема не стоит: в суровых естественных условиях они нечасто доживают до окончания детородного возраста — менопаузы. Человек в этом смысле является одним из исключений. Но если задуматься, оно только подтверждает правило.

Представим себе жизнь первобытных людей. Их существование принципиально не отличалось от животного. И они редко доживали до менопаузы — то есть до 50-60 лет. Средняя продолжительность жизни первобытных людей, по-видимому, не превышала 30 лет. И это вполне соответствует ситуации у остальных животных. Действительно, зачем нужны прогрессу особи, которые уже не могут участвовать в процессе эволюции? Для нее старики становятся прямо-таки вредными,

занимая место молодых и отнимая у них еду и кров.

У *Homo sapiens*, в отличие от предыдущих, менее продвинутых версий приматов, есть два принципиальных улучшения — громадный объем коры полушарий головного мозга и очень тонко работающий голосовой аппарат. В результате после долгих экспериментов эволюция получила существо, которое может передавать информацию своим потомкам не только генетически, в виде молекулы ДНК в сперматозоиде и яйцеклетке, но и вербально — с помощью речи. Другими словами, если за той горой живут пещерные медведи, то не нужно ждать, пока за тысячи лет возникнет и закрепится в генах врожденная боязнь горы вот такой формы, расположенной в этом месте. Можно просто сказать этим молодым идиотам, чтобы не ходили за ту гору безоружными и поодиночке, — там пещерный медведь.

Эволюция ПРИВЕЛА К ПОЯВЛЕНИЮ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНОГО В ЖИВОТНОМ МИРЕ СУЩЕСТВА — ЧЕЛОВЕКА РАЗУМНОГО, *HOMO SAPIENS*, КОТОРОЕ МОЖЕТ ПЕРЕДАВАТЬ ИНФОРМАЦИЮ СВОИМ ПОТОМКАМ НЕ ТОЛЬКО ГЕНЕТИЧЕСКИ, В ВИДЕ МОЛЕКУЛЫ ДНК,

НО И С ПОМОЩЬЮ РЕЧИ. С точки ЗРЕНИЯ ПОЛЕЗНОСТИ ДЛЯ ВИДА ТАКОЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ КАРДИНАЛЬНО МЕНЯЕТ РОЛЬ ПОЖИЛЫХ ОСОБЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В СОСТОЯНИИ МЕНОПАУЗЫ

Разумеется, человеку как виду такой способ передачи информации через поколения дал колоссальные преимущества по освоению окружающей среды, которыми мы с удовольствием пользуемся и по сей день.

Но с точки зрения полезности для вида такое изобретение кардинально меняет роль пожилых особей в состоянии менопаузы. Они тоже получают возможность работать на улучшение качества молодого поколения, снабжая его информацией, которую приобрели в течение всей своей жизни и сохраняют не в генах, а в памяти головного мозга. Проблема заключается в том, что не все бабушки и дедушки могут этим заниматься. То есть часть из них — полезные бабушки и дедушки — действительно учат молодняк, а другие лишены дара преподавания, косноязычны, путают медведя с медведкой, или туповаты и мало что помнят, или просто противные мизантропы и общаться с ними никому неохота. В первобытные времена такие бабушки и дедушки были бы откровенно вредными, занимали бы чужое место, ели бы зря еду, да еще бы и на молодые мозги капали. В общем — снижали бы жизнеспособность популяции *Homo sapiens.*

В качестве весьма смелой гипотезы можно предположить, что

за время существования первобытного человека (а это не так уж и мало: многие тысячи лет) могли возникнуть механизмы, ускоряющие или замедляющие работу программы старения в зависимости от того или иного фактора жизни человека. В свете вышеизложенной концепции «полезных» и «вредных» бабушек и дедушек разумно предположить, что старение «полезных» стоило бы замедлить, чтобы дать им возможность обучить побольше молодежи. А вот старение «вредных» можно было бы и ускорить в интересах остальных особей.

Мы СТАРЕЕМ МЕДЛЕННЕЕ, ДОЛЬШЕ СОХРАНЯЕМ МОЛОДОСТЬ, ПОКА НУЖНЫ «СВОЕМУ

племени». Организм каким-то образом

МОЖЕТ ИЗМЕРЯТЬ ЭТУ «НУЖНОСТЬ» и способен БИОХИМИЧЕСКИ РЕГУЛИРОВАТЬ СКОРОСТЬ РАБОТЫ ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ.

Наблюдения ученых, да и просто жизненный опыт подтверждают эту гипотезу. Похоже, что мы действительно стареем медленнее, дольше сохраняем молодость, пока нужны «своему племени». Организм каким-то образом чувствует эту «нужность» и способен биохимически регулировать скорость работы программы старения. Из этого можно сделать очень серьезные практические выводы, но на них подробно остановимся в главе 1.10 «Как продлить свою молодость и дожить до 122 *лет*».

ГЛАВА 1.6

Враг внутри нас

Если генетическая программа старения существует, то как же она может быть устроена? Самый первый ответ на этот вопрос пришел от червячков-нематод *Caenorhabditis elegans.* В 60-е годы прошлого века этим мелким, всего в 1 мм длиной, червячкам выпало счастье попасться на глаза будущему нобелевскому лауреату Синдею Бреннеру, который счел их идеальными лабораторными животными. Червячки оказались неприхотливы в плане содержания и питания; тела их были прозрачны, и можно было легко наблюдать все нюансы их жизни на уровне отдельных клеток. Кро-

ме того, эти червячки быстро развивались, быстро размножались и быстро старели: вся жизнь их укладывалась в 20 дней.

Благодаря этим важным для исследователей свойствам червячки стремительно покорили мир экспериментальной биологии, в том числе и в области изучения старения. Вскоре было обнаружено, что повреждение гена аде-1 у этих нематод приводило к резкому (почти в два раза!) увеличению продолжительности жизни. При этом никаких серьезных побочных эффектов, вроде неспособности к размножению или пониженной сопротивляемости организма, не наблюдалось. Даже наоборот, червячки-мутанты были активнее, подвижнее и жизнеспособнее своих диких сородичей.

То есть получается, что аде-1 — в чистом виде «ген старения», сокращающий жизнь своим носителям. Зачем он нужен обычным, не мутированным червячкам? Дальнейшие исследования показали, что продукт этого гена задействован в защитных реакциях на стресс. И выключение этого гена заставляло организм червячка всю жизнь функционировать в «форсированном режиме».

«Ну и в чем же проблема? — спросите вы. — Отчего бы не жить всю жизнь в состоянии повышенной мобилизации, если такая жизнь получается длиннее и насыщеннее?» В случае червячков-мутантов оказалось, что дело в перерасходе энергии. При полном изобилии пищи и дикие, и мутантные червячки росли одинаково хорошо, но в условиях чередования голода и сытости дикие червячки размножались и выживали лучше, вытесняя мутантов из совместной культуры. Судя по всему, «форсированный режим» слишком энергозатратен и в дикой природе в условиях жесткой конкуренции себя не оправдывает.

Но черви-нематоды при всех своих чудесных свойствах мало похожи на людей. Как обстоят дела с генами старения у наших более близких родственников? Оказалось, что «гены старения» можно найти и у млекопитающих. В конце прошлого века ученые

заметили, что так называемые карликовые мыши — декоративная порода миниатюрных мышек, выведенных когда-то в Японии (по одной из версий — для того, чтобы кормить в неволе мелких змей), — живут заметно дольше своих сородичей обычного размера. Выяснилось, что причина долголетия карликовых мышей заключается в дефектах генов, отвечающих за выработку гормона роста. Однако, в отличие от шустрых червячков, мутантные мыши расплачивались за свое долголетие размерами тела и способностью к размножению.

Программа старения человека, если она

СУЩЕСТВУЕТ, МОГЛИ БЫ БЫТЬ ЗАКОДИРОВАНА В НЕСКОЛЬКИХ ГЕНАХ, КАЖДЫЙ ИЗ КОТОРЫХ, ПОМИМО ПОДЛОГО «САБОТАЖА»

С ЦЕЛЬЮ РАЗРУШЕНИЯ НАШЕГО ОРГАНИЗМА, НУЖЕН ЕЩЕ ДЛЯ КАКОЙ-ТО ЖИЗНЕННО ВАЖНОЙ ФУНКЦИИ.

Если говорить о человеке, то, к сожалению, вероятность наличия у нас таких единичных «генов старения» крайне мала. Если бы они существовали, то время от времени (примерно один раз на 5 миллионов человек) в них происходили бы случайные мутации, и тогда мы должны были бы наблюдать экстремальных долгожителей. Однако ничего подобного пока не наблюдалось, и распределение людей по продолжительности жизни достаточно ровное. Это означает, что программа старения — если она существует — закодирована в нескольких генах, каждый из которых, помимо подлого «саботажа» с целью разрушения нашего организма, нужен еще для какой-то жизненно важной функции.

1.6.1. Активные формы кислорода — причина старости?

Есть легенда, что французские роялисты, придя к власти на смену Наполеону, так неудачно сослали его на остров Эльбу, что решили не повторять своей ошибки и, вторично пленив своего самого страшного врага, не только отправили бывшего императора куда подальше — на остров Святой Елены, но еще и приказали тамошнему секретному агенту добавлять в пищу Наполеону немного мышьяка, чем постепенно свели его в могилу.

Если старение есть медленное самоубийство, то и в этом случае организм мог бы использовать какой-нибудь подходящий яд. Говорят, что смерть от употребления лекарств вышла на

третье место (после сердечно-сосудистых заболеваний и рака) среди причин гибели людей в наступившем новом тысячелетии. Однако ясно, что люди начали стареть гораздо раньше, чем изобрели первое лекарство. Результаты остеопороза, типичного признака старения костей, были обнаружены в ископаемых скелетах самых древних *Homo sapiens*.

Ясно, что мы стареем не из-за мышьяка, который неудобен уже тем, что организм сам его не производит. В то же время есть ядовитые соединения, образуемые в ходе нормального обмена веществ в организме. Это так называемые активные формы кислорода (АФК), которые возникают в клетках нашего тела в процессе дыхания.

Дыхание для человека — синоним жизни. Пока я дышу, пока мое сердце бьется — я жив. Дыхание столь естественно для нас, что люди обычно не замечают его и не задумываются о том, как оно происходит и что за ним стоит. К счастью, этот пробел в общечеловеческой любознательности активно заполняют ученые всех мастей, от медиков до химиков и физиков. Попробуем взглянуть на дыхание глазами биолога.

Для современного биолога дыхание — не только и не столько «вдох-выдох, нос сопит, стекла запотели». Для биолога дыхание — это сложный биохимический процесс получения необходимой нашему телу энергии путем реакций различных питательных веществ с кислородом. Дыхание, по сути, — это то же самое, что горение, то есть реакция окисления веществ кислородом воздуха. Только происходит оно гораздо более медленно, постепенно и под жестким контролем организма.

Наши дыхательные пути и легкие решают проблему доставки кислорода из воздуха в кровь и высвобождения из крови углекислого газа. Наш желудочно-кишечный тракт обеспечивает поступление в кровь питательных веществ из пищи. Кровь доставляет кислород и питательные вещества ко всем клеткам нашего тела. Внутри практически каждой клетки есть специальные сложные структуры — органеллы, названные митохондриями, которые отвечают за главный этап дыхания — за «сжигание» питательных веществ кислородом и получение необходимой для жизни клетки энергии. Тут и начинается самое интересное.

1.6.2. Знакомьтесь: митохондрии!

Митохондрии — это вытянутые пузырьки внутри клетки, отделенные от остального ее содержимого двумя тонкими

мембранами, состоящими из липидов и гидрофобных белков — жирных, нерастворимых в воде молекул (рис. 5). Эти мембраны — самое главное в процессе дыхания. Мембраны похожи на тонкие масляные пленки; они непроницаемы для большинства

водорастворимых молекул и ионов. Мембраны играют важнейшую роль в жизни клетки, надежно отделяя клетку от окружающей среды, а клеточные органеллы — от прочего внутриклеточного содержимого (цитоплазмы).

Внешняя мембрана митохондрий — гладкая, а внутренняя многократно складчата. В качестве аналогии можно представить еще не надутый воздушный шар, который смяли и засунули внутрь маленького воздушного шарика, а затем начали надувать. Маленький шарик снаружи будет круглый и гладкий, а большой шар внутри будет сморщенный и весь в складках.

Такое странное устройство мембран необходимо митохондриям, чтобы увеличить площадь внутренней мембраны. Ведь именно в этой мембране, прочно засев в ее жирной толще, находятся белки-ферменты, осуществляющие *дыхание, т.е. окисление питательных веществ кислородом.*

Дыхательные ферменты работают подобно миниатюрным насосам: сжигая «топливо», они перекачивают с одной стороны мембраны на другую электроны, а в обратную сторону — ионы водорода. Электроны несут отрицательный заряд, а ионы водорода — положительный. В результате работы дыхательных ферментов внутренняя мембрана митохондрии заряжается как конденсатор: внутри митохондрии получается минус, а снаружи — плюс. Жирная мембрана является хорошим электрическим изолятором и надежно держит высокое напряжение. Без этого митохондриям не обойтись — ведь напряженность электрического поля на внутренней мембране превышает 200 киловольт на сантиметр!

Затем энергия, накопленная в виде разности потенциалов на внутренней мембране митохондрий, используется для синтеза «энергетической валюты» клетки — аденозинтрифосфата (АТФ). Это — последний этап дыхания. Наверняка вам рассказывали про АТФ на уроках биологии еще в школе. Полученные молекулы АТФ покидают митохондрии, распределяются по всей клетке и используются везде, где необходимо провести энергозатратную химическую реакцию, будь то синтез ДНК, РНК или белков, транспорт ионов или питательных веществ в клетку или из нее, движение внутриклеточных органелл и т.д. При этом АТФ расщепляется с выделением необходимой энергии, а продукты его распада отправляются в митохондрии, чтобы там, на внутренней мембране, вновь соединиться в АТФ в процессе

дыхания. Масштаб этого процесса иллюстрируется цифрой: взрослый человек образует в день 40 кг АТФ, чтобы расщепить все это количество за тот же срок при совершении разных видов работы. Таким образом, АТФ работает в клетке «универсальным посредником» между всевозможными питательными веществами, которые мы потребляем (чтобы получить необходимую для жизни энергию), и разнообразными биохимическими реакциями, в которых эта энергия используется.

Все это имеет самое прямое отношение к проблеме старения. Дело в том, что некоторые из белков-ферментов, которые сидят во внутренней мембране митохондрий и осуществляют процесс дыхания, делают это не совсем «чисто». То есть в ходе окисления питательных веществ кислородом получаются весьма вредные побочные продукты — активные формы кислорода (АФК). В силу своей химической неустойчивости и высокой реакционной способности АФК быстро и агрессивно реагируют практически с любыми органическими молекулами. В первую очередь это липиды и белки, образующие мембраны.

С липидами АФК расправляются особенно жестоко. Даже один-единственный зловредный радикал ОН* (одна из АФК) может начать цепную реакцию окисления: поврежденная молекула липида сама становится радикалом, повреждает следующую молекулу и так до тех пор, пока очередной радикал не встретит мо-лекулу-антиоксиданта, способную прервать этот порочный круг. Если это не случится, дело может дойти до повреждения ДНК, что особо опасно, так как может привести к искажению «инструкций» для синтеза белков, и в результате в клетке начнут появляться дефектные белки, мешающие ее нормальной жизни.

Повреждения белков, на первый взгляд, не должны быть серьезной угрозой для клетки: в норме большая часть белков постоянно портится, утилизуется и синтезируется вновь. Однако некоторые белки, например коллаген хрящей или сухожилий, или кристаллин в хрусталике глаза, практически не заменяются, и повреждения в них накапливаются с возрастом и приводят в итоге к целому ряду неприятностей из списка признаков старения. Кроме того, если повреждаются белки дыхательной цепи митохондрий, это может повысить скорость продукции АФК такими белками. Получается порочный круг: появляясь в митохондриях, АФК в первую очередь наносят повреждения самим митохондриям, что приводит не только к снижению эффективности окисления питательных веществ, но и к еще большей продукции АФК. В итоге разбалансированные митохондрии могут необратимо отравить и убить не только саму

клетку, но и ее соседей. Более того, повышенная концентрация АФК является для клетки сигналом к самоубийству: после превышения определенного уровня АФК в митохондриях запускается цепь биохимических реакций, приводящая в итоге к гибели клетки — апоптозу.

В норме деление клеток жестко контролируется целым набором генов. Однако случайные повреждения ДНК могут приводить к мутациям и поломкам в механизме контроля деления. Как уже говорилось выше, стоит только одной-единственной клетке перестать ограничивать собственное деление — и начинается безудержное размножение, вызывающее рак.

АФК являются одним из основных факторов, приводящих к случайным повреждениям ДНК. Поэтому, если в клетке повышена концентрация АФК, эта клетка имеет более высокий шанс переродиться в раковую. Для организма появление единственной раковой клетки может оказаться смертельным. В этой связи неудивительно, что как только клетка «замечает», что в ней стало многовато АФК, она самоликвидируется посредством апоптоза. Тут уж лучше перестраховаться, чем допустить промашку.

Деление клеток контролируется набором генов. Случайные повреждения ДНК могут приводить к мутациям

И ПОЛОМКАМ В МЕХАНИЗМЕ КОНТРОЛЯ

деления. Стоит только одной-единст-венной клетке перестать ограничивать собственное деление — И НАЧИНАЕТСЯ БЕЗУДЕРЖНОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ, ВЫЗЫВАЮЩЕЕ РАК.

Что же получается в итоге? В митохондриях клеток нашего тела в процессе дыхания вырабатываются АФК, которые медленно, но верно отравляют эти самые клетки и вызывают их гибель. Это касается практически всех клеток, но особенно важно для таких «энергоемких» органов, как мозг, сердце и мышцы. В результате с течением времени скорость гибели клеток возрастает. Способность же регенерировать и заменять погибшие клетки новыми с возрастом не растет, а наоборот, уменьшается. Все это вместе приводит к потере «клеточности» органов: в них падает количество полноценных, активных клеток. В свою очередь это ведет к снижению работоспособности органа и увеличению вероятности его отказа при стрессовой нагрузке. А увеличение вероятности отказа системы с возрастом — это и есть старение.

Ну что ж, подумаете вы, вот и славно! Хорошо, что ученые разобрались с причинами старения и все оказалось гладко и просто. Непонятно даже, отчего столько суеты и дискуссий вокруг этой темы, когда все и так уже ясно. К сожалению, причины для

суеты и споров пока есть, и количество их весьма внушительно. Дело в том, что, как любая научная концепция, вышеописанная гипотеза о роли митохондрий и АФК в процессе старения — всего лишь одно из нескольких существующих объяснений. И для того, чтобы оценить, насколько она заслуживает доверия, необходимо чуть подробнее разобраться, на каких экспериментально установленных фактах она базируется.

Вот доказательства роли митохондрий и активных форм кислорода для процесса старения.

> Образование АФК в ходе работы ферментов дыхания во внутренней мембране митохондрий — установленный факт.

> Вредоносное действие АФК на белки, липиды и ДНК клетки — также установленный факт.

> Воздействие повышенных концентраций АФК на митохондрии запускает в клетке программу самоубийства (апоптоза), которое сопровождается дополнительным мощным выбросом АФК, — наблюдение, сделанное независимо во многих лабораториях мира. Кроме того, показано, что факторы, которые повышают «самоубийственную» активность клеток, приводят к ускоренному старению.

> В клетке существуют специальные системы защиты от АФК. Важное место среди них занимают ферменты, быстро нейтрализующие АФК. Показано, что усиление этих систем, а также внедрение вышеупомянутых ферментов с помощью генной инженерии в митохондрии может приводить к увеличению продолжительности жизни у животных.

> Животные, у которых из-за определенных мутаций была сильно снижена точность копирования митохондриальной ДНК (из-за чего в ней быстро накапливались повреждения и ошибки), были подвержены ускоренному старению. Кроме того, у этих животных наблюдалось повышенное окисление липидов внутренней мембраны митохондрий — четкий признак вредительства АФК. Это окисление, а также до некоторой степени и старение можно было предотвратить с помощью антиоксиданта, избирательно направленного в митохондрии (подробнее о таких антиоксидантах — в следующей главе).

> Если сравнить скорость образования АФК в митохондриях и продолжительность жизни разных видов животных, то можно увидеть хорошую корреляцию: чем ниже эта скорость, тем дольше животное живет.

Есть, правда, уже известный вам милый грызун, который не укладывается в общую картину и идет наперекор всем теориям. Вспомнили о сосиске с зубами? Да, это он, голый землекоп! У него, несмотря на весьма высокий уровень АФК, прямо-таки

рекордная продолжительность жизни для грызунов.

Помимо парадокса голого землекопа, есть еще один аргумент против: ни один обычный антиоксидант до сих пор не смог не только предотвратить, но даже сколь бы то ни было серьезно замедлить старение у животных. Более того, некоторые антиоксиданты даже приводили к обратному эффекту, уменьшая продолжительность жизни. В чем же тут дело?

Начнем с непокорного и со всех сторон исключительного голого землекопа. Действительно, у него при достаточно интенсивной продукции АФК удивительно большая продолжительность жизни. Но как вы, наверное, помните из главы 1.4, голый землекоп стал звездой современной биологии потому, что он НЕ стареет! То есть, по нашему мнению, у него сломана программа старения. Поломка произошла где-то *после* АФК, и именно потому ему не страшны даже повышенные концентрации АФК.

Но коварный голый землекоп, тем не менее, все же «подкопал» любимую нами теорию. Внимательный и критически настроенный читатель, прочитав наше объяснение, спросит: ну а как, собственно, работает эта ваша программа старения после того, как произошло повышение концентрации АФК? Что там у землекопа не работает, но работает у большинства остальных млекопитающих, включая и нас с вами? На этот вопрос пока ясного ответа нет. Есть отдельные наблюдения, соображения и гипотезы, но описывать их в этой книге было бы преждевременно. Идет активная научно-исследовательская работа в лабораториях по всему миру, в том числе и у авторов книги. Когда ответ на этот вопрос будет получен, быть может, «таблетка от старости» станет не такой уж фантастической вещью, как кажется сейчас. Не будем забывать, что каких-нибудь 70 лет назад таблетка от воспаления легких казалась таким же недостижимым мифом. Следите за развитием событий, бойцы фронта борьбы со старением не отступают и не сдаются!

Но вернемся к более прозаичным вещам. Второй основной контраргумент против «теории АФК» — это неудачи при попытках применения антиоксидантов как средств против старения. Казалось бы, антиоксиданты, то есть вещества, которые нейтрализуют АФК и предотвращают их разрушительное окислительное действие на другие молекулы, — идеальный кандидат на роль «лекарства от старости». В чем же дело?

Во-первых, дело в том, что АФК не только выжигают липиды, портят ДНК и белки клетки и творят прочие непотребства, но также выполняют ряд жизненно важных функций. За сотни миллионов лет эволюции организмы привыкли жить в

кислородной атмосфере с ее непременными спутниками — АФК. Более того, для многих из них сегодня жизнь без АФК уже невозможна. Интересный опыт поставил сотрудник МГУ Н.И. Гольдштейн. Он пропустил воздух между двумя пластинами магнита, улавливающими так называемые «отрицательные аэроионы», а именно молекулы аниона супероксида — предшественника почти всех АФК, образуемых в клетках человека и животных. Оказалось, что воздух без супероксида смертелен! Дыша таким воздухом, мыши погибали на 18-й день, а крысы — на 22-й. Смерть можно было предотвратить даже краткими, но регулярными сеансами дыхания обычным (не очищенным от супероксида) воздухом. Вряд ли супероксид воздуха служит грызунам реальным источником АФК. Простой расчет показывает, что та же мышка или крыса сама образует гораздо больше супероксида, чем они смогут получить через легкие из воздуха. По-видимому, речь идет о каком-то сигнале бедствия, который возникает при исчезновении супероксида из вдыхаемого воздуха. Интересно, что уровень супероксида измеряется не обычными обонятельными луковицами, а особыми рецепторами, находящимися тоже в носу, но в его специальной части — вомероназальном органе, ответственном за восприятие особо важных запахов (в частности, феромонов).

Нечто вредное для индивида не может быть выбраковано естественным отбором, так как оно же оказывается действующим ЛИЦОМ ДРУГОЙ, жизнеутверждающей пьесы. Поэтому применение обычных антиоксидантов, тем более

В УДАРНЫХ ДОЗАХ, МОЖЕТ ПРИВОДИТЬ К РАЗБАЛАНСИРОВКЕ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ.

Показано, что небольшие концентрации АФК зачем-то необходимы для деления клеток, процессов дифференцировки стволовых клеток в специализированные клетки соответствующих тканей и еще целого ряда нормальных проявлений жизнедеятельности и, в частности, синаптической пластичности и познавательной деятельности мозга. Большие концентрации АФК используются как «биологическое оружие» в борьбе фагоцитов с патогенными бактериями. Таким образом, наряду с мрачной функцией АФК как участников самоубийства отдельной клетки или даже индивида эти же самые вещества, оказывается, необходимы для организма. Здесь мы вновь сталкиваемся с ситуацией, уже рассмотренной выше, когда нечто вредное для индивида не может быть выбраковано естественным отбором, так как оно же оказывается действующим лицом другой, жизнеутверждающей пьесы. Поэтому применение обычных антиоксидантов, тем более — в ударных дозах, нередко приводит

к разбалансировке жизненно важных функций.

Другая проблема заключается в том, что обычные антиоксиданты не достигают главного источника АФК в клетке — митохондрий. Ведь клетка отделена от внешней среды жирной липидной мембраной, а митохондрии отделены от остального клеточного содержимого еще двумя мембранами. Липидные мембраны плохо проницаемы для антиоксидантов, растворимых в воде, например аскорбиновой кислоты. А жирорастворимые антиоксиданты, наоборот, скапливаются в липидных мембранах, но, помимо мембраны митохондрий, попадают и во все прочие мембраны клетки, а также в жировую ткань. В результате для эффективного действия требуются высокие концентрации антиоксиданта, а его неспецифическое накопление во всех мембранах клетки и в жировых депо приводит к серьезным побочным отрицательным эффектам.

Было БЫ ЗДОРОВО НАЙТИ ТАКОЙ АНТИОКСИДАНТ, КОТОРЫЙ ПРОНИКАЛ БЫ СКВОЗЬ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ И ПОПАДАЛ ИМЕННО В МИТОХОНДРИИ.

Было бы здорово, скажете вы, чтобы нашелся такой антиоксидант, который бы мог проникать сквозь клеточные мембраны и попадать именно в митохондрии. В этом случае он не затрагивал бы важных для жизни функций АФК, и можно было бы избирательно и аккуратно регулировать «токсичные выбросы митохондрий», не нарушая баланса АФК в других местах. Вот тогда бы мы и увидели, чего стоит эта самая «теория АФК». Спешим вас обрадовать: есть такой антиоксидант! И даже не один, а целая палитра. Только он не сам нашелся, его придумали биохимики. Кто, когда и как — читайте в следующей главе.

ГЛАВА 1.7

Что делать, чтобы не стареть?

Если вы читаете эту главу, значит, мы можем вас поздравить — скоро вы поймете, чем эта книга отличается от всех остальных книг о старении, которые бывают весьма увлекательными, стройно доказывающими ту или иную теорию, полны интересными примерами и обескураживающими вычислениями. Но книги лучших геронтологов всегда оставляют открытым самый главный вопрос — «Ну и что?». То есть ваш рассказ был чудесен, увлекателен, но к чему все это? Что делать-то, чтобы не стареть? В ответ — либо молчание, либо набор очень правильных банальностей: поменьше пить, не курить, не ходить «налево», не забывать о физической нагрузке. Замечательно! То есть смысл обычной книги про старение — рассказать про то, как автору было интересно заниматься этой проблемой и при всем при этом ничем не помочь стареющему читателю. Нечего удивляться после этого, что геронтологические исследования так плохо финансируются.

Авторы этой книги не являются профессиональными геронтологами. Мы трудимся в сферах биофизики, биохимии и молекулярной биологии, то есть в чистом виде экспериментаторы. Это значит, что для нас бессмысленна любая теория, гипотеза, которую нельзя проверить экспериментом. Дело в том, что биология еще настолько молодая наука, что мы в подавляющем количестве случаев не можем ничего *доказать строго*. Системы, с которыми работают биологи, настолько сложны и плохо изучены, что у любого факта, результатов любого опыта может быть несколько объяснений, порой — взаимоисключающих. Физики-теоретики и математики тут, наверное, схватились за голову — и *это* вы называете наукой? Если толком ничего нельзя доказать, то какие вообще могут быть критерии правильности вашей работы?

На самом деле все очень просто: гипотеза должна что-то предсказывать. То есть, сформулировав предположение, вы на ее основе утверждаете, что такие-то эксперименты должны дать такие-то результаты. Далее ставятся соответствующие опыты, и если результаты совпадают с предсказанными, то вы правы, и можно двигаться дальше в доказательстве вашей схемы. Вот так устроена современная биология и опирающаяся на нее «доказательная медицина».

А теперь сформулируем, что предсказывает схема, которую мы вам изложили в предыдущих главах.

1) Отдельные клетки и организмы могут умирать не спонтанно, а следуя заложенной в них генетической программе.

2) Старение, судя по всему, является одной из таких программ медленного самоубийства. При этом у некоторых видов живых существ ее нет — они не стареют. Хотя все организмы в итоге умирают: вечная молодость еще не означает вечную жизнь! Людям не повезло — у нас программа старения есть и пока работает.

3) Есть все основания полагать, что старение млекопитающих, в том числе и людей, устроено через медленное отравление собственного организма какой-то «гадостью», которую этот организм сам и производит.

4) Лучшие кандидаты на роль этой «гадости» — активные формы кислорода (АФК), причем не все, а именно те, что вырабатывают «электростанции» наших клеток — митохондрии.

Эксперимент напрашивается сам собой — так давайте уменьшим производство АФК в митохондриях клеток нашего организма и посмотрим, не замедлится ли старение? Сказано — сделано!

1.7.1. Антиоксиданты для тушения очага старения

Итак, мы решили уменьшить количество митохондриальных АФК и посмотреть — не станем ли мы от этого дольше сохранять молодость. А теперь нам придется объяснить вам, какая огромная работа необходима для этого эксперимента и почему до самого последнего времени он был принципиально невозможен.

Мы предположили, что митохондрии медленно убивают нас, выполняя команды какой-то генетической программы. Если это действительно так, то, казалось бы, вернейший путь к победе над старостью — это найти те гены, в которых записана программа старения, и отключить их. Бывает, что в гене достаточно заменить одну букву (нуклеотид), и он перестанет работать. Проблема в том, что к человеку такой метод применять нельзя, так как его последствия необратимы. Как получаются генетически модифицированные животные? Берутся, скажем, мыши — родители, над ними, а точнее — над их половыми клетками, проводятся определенные манипуляции, и у их *потомства* «выключается» тот или иной ген. Перенося эту технологию на человека, мы для начала получим генетически модифицированных детей (!), у которых нет выбранного нами гена во всех клетках его организма. А если мы ошиблись? Вернуть этот ген мы уже не сможем. А вдруг он не только участвует в

программе старения, но и выполняет какую-то еще важную, пока неизвестную функцию?

Ни один биолог в мире сейчас не возьмется предсказать все последствия удаления одного отдельно взятого гена у человека. А если так, то никаких экспериментов по генетической модификации *здоровых* людей проводить нельзя!

Конечно, выше описан самый радикальный способ вмешательства в генетику человека. Есть и другие — например, заразить человека вирусом, который умеет вставлять свои гены внутрь ДНК определенных тканей человека или сделать генетически модифицированные стволовые клетки и ввести их ему. При этом, правда, не удастся добиться изменения генов в 100% клеток организма, а все риски сохранятся. То есть если что-то пошло не так, то обратного пути не будет, как и в случае с генетически-мо-дифицированными детьми.

Чтобы окончательно убедить вас в невозможности генной модификации людей, заметим, что, если верны наши предположения о программе старения, проводить эту крайне рискованную процедуру придется на *здоровых молодых людях,* в надежде, что они будут медленнее стареть. Даже если найдутся самоотверженные добровольцы, которых понадобятся тысячи, какой ученый в здравом уме сумеет взять на себя ответственность за подобный эксперимент?!

Так что же делать? Мы знаем, что внутри нас работает смертоносная программа, ведущая обратный отсчет нашей жизни, а сделать ничего нельзя? Не все так уж плохо. Гены сами по себе ничего делать не умеют. Они — лишь код, считывая который клетка синтезирует главные молекулы жизни — белки. Белки выполняют самые разные функции — с их помощью происходят всевозможные биохимические реакции, передаются сигналы от одной системы к другой, белки служат основным строительным материалом для всех клеточных структур. В том числе и для наших любимых митохондрий. То есть наша зловредная программа заставляет какие-то белки митохондрий работать «во вред» и производить активные формы кислорода. С этим, пожалуй, современными средствами ничего сделать нельзя. Но можно попробовать *перехватить эти активные радикалы кислорода до того, как они наделали бед.*

Хорошо известны вещества, которые умеют обезвреживать АФК: антиоксиданты. Их существует великое множество, они бывают природные: витамин С, витамин Е, коэнзим Q, флавоноиды зеленого чая, резвератрол из красного вина. Бывают и синтетические: N-ацетилцистеин, идебенон, тролокс и др. В 60-70-х годах XX века, когда ученые открыли вредоносность

свободных радикалов и активных форм кислорода, начался настоящий бум антиоксидантов. Какие только магические свойства им не приписывали и куда только их не добавляли! Отголоски этого бума вы можете ощутить и сейчас, посмотрев на полки магазинов: «Новейшая антиоксидантная косметика!», «Биологически-активные добавки на основе антиоксидантов!», «Бальзам-ополаскиватель с антиоксидантами зеленого чая!» и так далее.

Двоим авторам этой книги сейчас около 40 лет, и витамин С мы периодически принимаем с младых ногтей. Должны честно признаться, что мы уже ощутимо постарели по сравнению с тем, какими мы были 17 лет назад на 5-м курсе биологического факультета МГУ. Как и все остальные люди, принимавшие антиоксиданты. В чем же дело? Активные формы кислорода вредные? — Вредные. Антиоксиданты с ними борются? — Борются. А почему эффекта нет? Потому что живой организм очень сложен, это вам не «сферическая лошадь в вакууме»!

В стародавние времена человеческое тело воспринималось естествоиспытателями как бурдюк, наполненный кровью. Ткнешь его чем-нибудь острым — польется кровь, и если ее не остановить, то человек умрет. Хочешь человека полечить — дашь ему какое-нибудь снадобье, оно смешивается внутри с кровью, лечит ее и человеку становится лучше. Довольно скоро древние эскулапы выяснили, что не все так просто. Внутри человека есть разные органы. У них разные функции и свойства, и что, например, воздух для легких — это хорошо, а пузыри воздуха внутри сердца могут означать смерть. Тогда, следуя прежней логике, бурдюками стали считать органы. Относительно недавно, в середине XIX века, было обнаружено, что органы и ткани состоят из отдельных живых клеток. И очень многие вещества, путешествующие по крови и органам, внутрь клеток не попадают.

Клетки могут жить своей жизнью, выполнять разные функции, умирать, «сходить с ума», превращаясь в раковые и т.п. Короче, все дело — в клетках. И согласно древней научной традиции, «бурдюками» были объявлены они. До сих пор очень многие биологи и почти все медики для простоты считают клетки маленькими налитыми водой пузырьками, внутри которых, конечно же, есть какие-то структуры, но это все не очень важно. Есть внутри свободные радикалы — добавляешь антиоксидант и клетке должно стать лучше. К глубокому сожалению, все не так.

Старение — это не взрыв, а скорее

МЕДЛЕННОЕ, ДЕЛИКАТНОЕ ТЛЕНИЕ ВНУТРИ ОРГАНИЗМА. Если ТОЧНЕЕ — ВНУТРИ КЛЕТОК, ЕСЛИ ЕЩЕ СОВСЕМ ТОЧНО — ВНУТРИ

митохондрий. Залить этот тлеющий

ОЧАГ СТАРЕНИЯ МОЖНО ТОЧНЫМИ ДОЗАМИ

антиоксиданта. Как же доставить антиоксидант туда и только туда?

Внутренность клетки строго структурирована. Там практически почти нет «свободной» воды. Как и у тела, у клеток есть отдельные органы. Чтобы не путаться, их называют «органеллы». Некоторые из органелл наглухо изолированы мембранами от остального пространства клетки. И даже эти органеллы не являются «бурдюками» с протоплазмой, а представляют собой упорядоченные и очень слаженно функционирующие структуры.

Все это мы вам рассказываем не только для того, чтобы похвастаться, с какой бесконечно сложной штукой мы имеем дело. Просто, как мы уже писали в начале этой книги, разобраться в проблеме старения и путях ее решения невозможно без современного взгляда на биологию. А в нем нет места концепции «бурдюков».

Так вот, митохондрия и есть такая изолированная органелла. И если вы хотите нейтрализовать образуемые ею активные формы кислорода, то и антиоксидант нужно доставить точно по адресу — во внутреннюю мембрану митохондрии. А там с точностью до нескольких нанометров расположить его рядом с белками, осуществляющими дыхание и образующими АФК. Потому что задача — не позволить свободному радикалу кислорода развязать цепную реакцию в мембране митохондрии, т. е. грубо говоря, «поджечь» мембрану.

Конечно, если как следует накачать клетку антиоксидантом, то, в конце концов, эти молекулы достигнут и митохондрий. И даже как-то будут бороться с АФК. Но есть ряд моментов, делающих такой подход невозможным.

а) Необходимо давать очень большие дозы антиоксиданта, которые уже могут обладать нехорошими побочными эффектами. Для всех биологически активных веществ есть такое понятие как передозировка, а для антиоксиданта она означает смену знака его эффекта с анти- на прооксидантный.

б) Вообще-то активные формы кислорода необходимы для жизни. В небольших количествах. Например, с их помощью клетки иммунной системы убивают вредоносных микробов. Кроме того, микроколичества свободных радикалов служат для передачи ряда сигналов от одной клетки к другой, они участвуют в некоторых полезных химических реакциях. Если мы «зальем» весь организм антиоксидантом, то все эти жизненно необходимые процессы рискуют быть задушенными.

в) Достичь таких колоссальных доз антиоксиданта внутри клетки, скорее всего, не удастся. Дело в том, что существующие антиоксиданты — это либо природные вещества, либо их близкие аналоги. Такие соединения знакомы нашему организму, он умеет определять, когда их становится многовато, и у него есть специальные системы, которые связывают, расщепляют и выводят из организма избыток таких веществ.

Поэтому, несмотря на то, что уже с 60-х годов известна ключевая роль активных форм кислорода в старении, решить эту проблему с помощью антиоксидантов не удалось. Это не значит, что антиоксиданты совершенно бесполезны. Ни в коем случае! Есть ряд состояний, когда в клетке и даже в ткани вокруг нее происходит настоящий взрыв продукции свободных радикалов. Например, при инфаркте миокарда. И тогда крайне полезно «залить этот пожар» мощным антиоксидантом — например, коэнзимом Q. На его основе сделано много лекарственных препаратов, показанных людям с сердечными патологиями. Но старение — это не взрыв. Это медленное, деликатное тление изнутри. Причем совсем изнутри. Изнутри митохондрий. Так как же доставить антиоксидант туда и только туда?

1.7.2. Ионы Скулачева: история термина

Как вы помните из предыдущей главы, митохондрия работает как электростанция и в процессе дыхания «заряжает» свою внутреннюю мембрану, как конденсатор (плюс снаружи, минус внутри). Внутренняя мембрана митохондрий является очень хорошим изолятором, потому что не пропускает обычные заряженные частицы. Но если заряженную частицу (ион) окружить объемистыми водоотталкивающими органическими остатками, то мембрана перестанет быть для иона непреодолимой преградой. Идея применить подобные вещества — «проникающие ионы» для изучения митохондрий родилась на рубеже 1960-1970-х гг. Автор этой книги и его группа из МГУ совместно с группой Е.А. Либермана из Института биофизики обнаружили, что проникающие *положительно* заряженные ионы, т.е. катионы, способны избирательно проникать в митохондрии и там накапливаться. Минус — внутри митохондрий, вы помните? Именно эти опыты привели к открытию «митохондриального» электричества. Оказалось также, что проникающие катионы — удобный инструмент для исследования биологических мембран; вскоре их стали активно использовать исследователи по всему миру, и в 1974 г. известный американский биохимик Д. Грин

назвал их «ионами Скулачева».

А в 1970 году С.Е. Севериным, Л.С. Ягужинским и В.П. Скулачевым было высказано предположение, сыгравшее затем решающую роль в разработке антиоксидантов нового поколения. Авторы предположили, что проникающие сквозь мембрану катионы могут использоваться как «молекулы-электровозы» для накопления в митохондриях незаряженных веществ, присоединенных к этим катионам. Другими словами, для доставки чего-нибудь полезного в митохондрию необходимо прицепить это «что-то» к иону Скулачева и вся конструкция неизбежно окажется в митохондрии.

Правда, такому веществу, если оно добавлено снаружи клетки, надо будет еще преодолеть ее внешнюю оболочку — плазматическую мембрану. Но и тут удача на стороне ионов Скулачева — плазматическая мембрана клеток тоже заряжена, причем минус — внутри клетки, а плюс — снаружи. То есть ионы Ску-лачева будут активно затягиваться внутрь клетки, чтобы потом отправиться в митохондрии.

Вы наверняка уже догадались, к чему мы ведем. Если нам нужен антиоксидант внутри митохондрии — давайте пришьем его к иону Скулачева и получится митохондриально-адресованный антиоксидант. Знакомьтесь: вещество SkQ1

Левая часть формулы — это мощнейший антиоксидант из хло-ропластов растений — пластохинон (отсюда буква Q в названии вещества — по-английски хинон пишется как quinone). Далее идет деция — «связка» строго определенной длины, позволяющая точно расположить антиоксидант внутри мембраны. Сверху — органический ион децилтрифенилфосфония, который является классическим «ионом Скулачева» (рис. 6.1).

А на рисунке 6.2 показано, как выглядит колба с этим бурым стеклообразным веществом.

Само по себе оно очень странное, плохо растворимое как в воде, так и в масле. Не слишком стабильное, боится света. Оно хорошо чувствует себя только там, где ему предназначено место — внутри биологических мембран. Точнее, на границе между мембраной и водной фазой. В начале наших исследований мы никак не могли научиться с ним работать. К примеру, берешь пробирку, наливаешь в нее разбавленный раствор SkQ1, через минуту отбираешь раствор обратно, анализируешь его — SkQ1 исчез! По лабораториям нашего проекта пошел слух о страшной нестабильности вещества. А ведь мы не просто изучаем его свойства, мы делаем лекарство от старости. Но как бы выглядело такое лекарство: запаянная ампула, хранящаяся в жидком азоте; ее достают из жидкого азота и размораживают в очень

специальном термостате; после этого у бедняги-пациента есть всего несколько секунд, чтобы ее выпить! Представляете, во сколько все это обошлось бы несчастному?

К счастью, дело оказалось не в низкой стабильности. SkQ1 не исчезал. Он перестал обнаруживаться, потому что налипал на стенки пластиковой пробирки. Там ему было комфортней всего: жирным телом — на пластике, а заряженной головкой — в воде. Сейчас мы уже научились бороться с этой проблемой, и растворы SkQ1 хранятся годами.

1.7.3. SkQ как прерыватель программы старения

Представьте, что вы биолог, сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова. На вас очки, белый халат поверх потертого свитера и джинсов, вы стоите посреди лаборатории, затерявшейся где-то внутри грандиозного университетского комплекса зданий на Воробьевых горах в Москве. В руках у вас колба с 10 граммами бурого стеклообразного вещества SkQ1, которое должно замедлять старение. Из железной клетки, стоящей на лабораторном столе, на вас с интересом смотрят две белые крысы, прикидывающие, покормят ли их чем-нибудь вкусным или предложат весело побегать в лабиринте. За окном слышен отдаленный вой сирены «Скорой помощи», везущей сквозь московские пробки безнадежного пациента в больницу. Ваши действия?

Мы живем не в голливудском фильме, поэтому точно НЕ стоит:

> немедля глотать содержимое этой колбы целиком, чтобы стать бессмертным Макклаудом;

> сжигать содержимое этой колбы целиком вместе с собой, чтобы унести в могилу секрет бессмертия, который природа хранила от человека столько веков;

> срочно звонить своему знакомому в Сеул, чтобы тайно продать эти 10 граммов чудо-вещества транснациональной корпорации за миллиард долларов;

> бросаться в погоню за «Скорой помощью» на своих «Жигулях», чтобы спасти хотя бы одного умирающего;

> накормить лабораторных крыс SkQ1, чтобы на следующий день обнаружить, что они за это время не постарели, и дальше отправиться на тех же «Жигулях» в Стокгольм за Нобелевской премией.

Вместо этого, как и положено ученому в очках, свитере и джинсах, надо убрать колбу в холодильник, засыпать корма

крысам и… подумать.

Откуда взялось это вещество? Из предположения, что оно может замедлить процесс старения человека. Наша цель — проверить это предположение. Как это сделать? Ну… надо накормить веществом побольше людей и смотреть, как они стареют. То есть позвонить в газету «Московский университет» (или даже «Московский комсомолец»?) и дать объявление — требуются добровольцы для пожизненного эксперимента по замедлению старения. Наверняка найдется сотня-другая отчаянных людей, которые будут не прочь попробовать. Опять же, к сожалению (а скорее — к счастью), мы живем не в романе Булгакова и так делать нельзя.

Задумаемся, а как вообще новое вещество может попасть *внутрь* человека? Основных вариантов два: мы отправляем себе в рот либо еду и питье, либо лекарства. Всевозможные БАДы, о которых читатель наверняка наслышан, это Биологически Активные Добавки к пище, призванные компенсировать недостаток того или иного естественного вещества в рационе человека. В их состав может входить только то, что человек и так может найти в природе. Как мы уже знаем, SkQ1 — вещество не природное.

Оно «из головы выдумано», чтобы прерывать реализацию как раз вполне природной, естественной программы смерти от старости. Остается один вариант — лекарство.

И это очень правильный вариант. Потому что главный принцип создания любого лекарства — не навреди! В первую очередь разработчик должен доказать, что его препарат безопасен. Но у лекарства есть еще один важный параметр — показание к применению, проще говоря, болезнь, которую должно лечить это лекарство. Для SkQ1 этим показанием вообще-то является старение. Но такой болезни нет в медицинских справочниках. Старение — естественный процесс и, казалось бы, лечить его невозможно. Поэтому «в лоб» задача не имеет решения. SkQ1 нельзя применять как лекарство от старости просто из-за существующего в большинстве стран законодательства!

У ЛЕКАРСТВА ЕСТЬ ЕЩЕ ОДИН ВАЖНЫЙ ПАРАМЕТР — ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ, ПРОЩЕ ГОВОРЯ, БОЛЕЗНЬ, КОТОРУЮ ДОЛЖНО

лечить это лекарство. Для SkQI этим

ПОКАЗАНИЕМ ВООБЩЕ-ТО ЯВЛЯЕТСЯ СТАРЕНИЕ. Но ТАКОЙ БОЛЕЗНИ НЕТ В МЕДИЦИНСКИХ СПРАВОЧНИКАХ.

Так что же, вынуть колбу из холодильника и выкинуть? Не торопитесь. Если вещество замедляет процессы старения, то оно

должно быть полезно при борьбе со старческими болезнями. Кроме того, не будем забывать о главном свойстве вещества — оно нейтрализует свободные радикалы, вырабатываемые митохондриями. Старение — старением, но для многих «классических» болезней уже доказано, что АФК из митохондрий играют ключевую роль в нанесении вреда организму. То есть можно попытаться доказать, что SkQ1 лечит какое-то определенное *старческое* заболевание, и таким образом превратить бурое вещество в колбе в нормальное лекарство, которое можно по рецепту врача купить в аптеке. А вот после этого надо очень внимательно следить за тем, что происходит с пациентами, принимающими SkQ1 в качестве лекарства. Согласно нашей гипотезе, у них должны медленнее развиваться разные признаки старения, реже возникать возрастные заболевания и т.д. Но формально все это — как бы приятный побочный эффект действия «нормального» лекарства от «нормальной» болезни.

Как ни странно, описанный выше сценарий — это единственный способ легально обеспечить человека чудо-веществом, прерывающим программу старения. Поэтому ученому придется сменить свитер и джинсы на приличный костюм, в котором он ездит на конференции, и отправиться... на поиски денег для его проекта.

Итак, мы выяснили, что для того чтобы проверить простую гипотезу — а не замедляет ли SkQ1 процесс старения человека? — нам нужно сделать из SkQ1 какое-то лекарство. Это крайне ответственное решение, поскольку а) лекарства — они, как говорит М.М. Жванецкий, «для внутреннего употребления», т.е. надо исключить возможность любых неприятных побочных эффектов, б) в современном мире создание нового лекарства стоит уйму денег и занимает очень много времени. Правда, если вам сопутствует успех и лекарство выходит на фармацевтический рынок, то оно может принести гигантские прибыли, что, в свою очередь, привлекательно для потенциальных инвесторов. То есть теоретически возможно найти рискового человека, готового вложить десяток-другой миллионов долларов и ждать возврата своих денег лет 10-15. Но далеко не каждый ученый рискнет взять на себя ответственность за подобный проект.

Мы решили попробовать. Правда, мы не бросились сломя голову создавать лекарство, а сначала потратили несколько лет на проверку нашей гипотезы в опытах с животными. С ними все проще, и для исследований не нужно регистрировать никаких лекарств. Можно просто давать им вещество, растворенное в воде. И стареют они не десятки лет, а в случае мышей и крыс всего 2-3 года. Собственно, схема эксперимента довольно проста — с

«младых когтей» начинаем давать животным SkQ1 и смотрим, с какой скоростью они стареют по сравнению с контрольной группой, которой SkQ1 не досталось. Однако такой опыт все равно занимает несколько лет, и пока он шел, мы проводили другие исследования свойств этого необычного вещества — митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQ1 . Подробнее результаты этих экспериментов «первой волны» описаны во второй части книги, разделы II.7.1-11.7.3. Здесь же мы приведем лишь краткое резюме. В двух словах: всё более-менее, как иногда все же бывает в биологии, подтвердилось. Ионы Скулачева SkQ1

а) проникали сквозь искусственные и биологические мембраны,

б) накапливались в митохондриях, эффективно защищая их от свободных радикалов,

в) спасали клетки от апоптозной гибели, вызываемой свободными радикалами,

г) защищали отдельные органы: сердце, мозг, почки — от все того же окислительного повреждения,

д) продлевали жизнь самым разным животным, включая млекопитающих, а также грибам и растениям и, что самое важное — задерживали развитие у них целого букета старческих болезней.

Не можем удержаться, чтобы не привести самый первый яркий результат проекта. Он был получен в С.-Петербурге в лаборатории главного геронтолога-экспериментатора нашей страны В.Н. Анисимова, президента Российского геронтологического общества. Опыт был поставлен на линии мышей SHR, живущей относительно недолго — около двух лет. При этом животные содержались в т.н. конвенциональном виварии. В нем не проводились процедуры стерилизации воздуха, воды и еды и, как следствие, мыши были подвержены естественным инфекционным заболеваниям, свойственным этим грызунам. И опытные, и контрольные животные просто жили своей жизнью и в конце концов умирали от старости. Единственное отличие — в опытных группах в питьевую воду мышей начиная с самого раннего возраста подмешивались небольшие количества SkQ1. Результаты двух независимых опытов суммированы на рис. 7 (проф. В.Н. Анисимов настоял на запуске повторного опыта, когда через полгода после начала работы увидел, насколько отличаются опытная (с SkQ) и контрольная группы).

Этот результат был впоследствии повторен на других линиях мышей и крыс, в других условиях — подробнее см. вторую часть,

разделы 7.2 и 7.3. Здесь же мы хотим обратить внимание на формы кривых с SkQ. Сами эти кривые отражают, какой процент мышей был жив в каждой группе в каждый момент времени. Как видите, SkQ не удалось как-то принципиально увеличить максимальную продолжительность жизни мышей SHR — процентов на 10-15, что вполне может быть в пределах погрешности эксперимента. Но! Заметьте, как резко увеличилось количество (процент) мышей, доживших до преклонного возраста (500-600 дней). Практически в 2 раза. Расчеты показывают, что SkQ удвоил среднюю (медианную) продолжительность жизни этих животных. Причина такого продления жизни становится очевидна, если просто взглянуть на фотографии контрольных животных и мышей, получавших SkQ с раннего детства (рис. 7). В весьма преклонные 630 дней (ориентировочно это соответствует 70-80 годам у человека) контрольные животные «выглядели на свой возраст» — они лысели, горбились из-за искривления позвоночника, они гораздо чаще болели инфекционными заболеваниями, теряли усы (это признак, означающий, что мышь уже не способна к размножению). Потрясающий результат заключается в том, что ничего из вышеперечисленного не происходило практически ни с одной из мышей, получавших SkQ! С помощью достаточно простого анализа сотрудники проф. Анисимова отслеживали способность мышей к размножению (анализировали регулярность т.н. эстральных циклов самок). К 500-м дням жизни более половины контрольных самок имели нерегулярный цикл, в то время как подавляющий процент животных в SkQ-шных группах сохранял этот цикл, а, следовательно, и способность к размножению. Это значит, что, не продлив принципиально максимальную продолжительность жизни, SkQ в 2 раза *увеличил период молодости животных*. Если это спроецировать на человека (надо понимать, что это очень смелое предположение — мы все-таки не мыши, хотя тоже млекопитающие), то получается, что SkQ не увеличит максимально возможную продолжительность жизни — долгожители будут жить до 100-120 лет, как и сейчас. Но вот в 60-70-80 лет, они будут выглядеть и чувствовать себя как 30-40-летние. Продлится период молодости и, соответственно, сократится старость. Ясно, что такой вариант гораздо предпочтительней просто увеличения срока жизни за счет продления старости. Эффекты SkQ, обнаруженные в теперь уже далеком 2008 году группой В.Н. Анисимова, впоследствии подтвердились в других лабораториях. Теперь мы даже

знаем многие биохимические и физиологические механизмы, лежащие в основе этих эффектов. Подробнее об этом читайте во

второй части книги, а самые последние результаты — на сайте книги в интернете — www.vitascope.ru

Параллельно с работой по исследованию геропротектор-ного действия SkQ была неожиданно решена и еще одна важная задача, которую в нашей команде формулировали следующим образом: «а что, собственно, лечим?» Как вы помните, у лекарства должно быть четко определенное показание к применению — болезнь, которую оно призвано лечить. SkQ1 задумывался как лекарство от всех старческих болезней разом. Но ни один врач и тем более Министерство здравоохранения даже разговаривать не будет с изобретателями панацеи. Нам ни в коем случае нельзя было ошибиться с выбором первого показания к терапевтическому применению нашего вещества.

Помощь, как это часто бывает в русской истории, пришла из Сибири. А точнее, из знаменитого новосибирского Академгородка. Там работы с SkQ1 были поручены группе профессора Натальи Гориславовны Колосовой из Института цитологии и генетики РАН. Дело в том, что в ее распоряжении была уникальная линия крыс OXYS, которые стареют гораздо быстрее обычных крыс. Это позволяет здорово сократить продолжительность эксперимента. Все-таки ждать обещанного три года — это многовато для старта инвестиционного проекта. У крыс OXYS уже к трехмесячному возрасту развиваются тяжелые старческие патологии зрения — катаракта и дистрофия сетчатки. А к полутора годам они просто слепнут. Конечно, крысы сами об этом сказать не могут, но факт их слепоты можно зафиксировать опытным путем — например, регистрируя электрический импульс, который должен возникать на сетчатке глаза животных в ответ на вспышку света (рис. 8).

Как видите, к 24 месяцам жизни у этих крыс электрический сигнал с сетчатки практически исчез (по сравнению с трех месячными молодыми животными), а прием SkQ1 с пищей полностью предотвратил это исчезновение, и сетчатка продолжала генерировать импульсы в ответ на вспышку света.

С другой стороны, опытный офтальмолог может увидеть помутнение хрусталика (признак катаракты) и нарушение структуры глазного дна (признак дистрофии сетчатки — ретинопатии) при помощи офтальмоскопии — то есть неинвазивного, прижизненного осмотра животного. Это было сделано с крысами OXYS, принимавшими с полуторамесячного возраста SkQ1 с пищей. Каково же было наше приятное изумление, когда ни к трем, ни к десяти, ни даже к двадцати четырем месяцам эти старческие глазные болезни у крыс OXYS вообще не развились!

Пожалуй, это был самый яркий, да к тому же еще и самый первый эффект SkQ1 на развитие старческих болезней, обнаруженный нами у животных. Кроме того, он давал возможность сделать один «ход конем». А что если для лечения катаракты и дистрофии сетчатки можно не кормить животных, а капать SkQ1 им прямо в глаза? С точки зрения фармакологии это гораздо более доступный и простой способ применения вещества. Да и процесс разработки такого лекарства занимает меньше времени, чем разработка любой «таблетки» — все-таки местное применение, нет воздействия нового вещества на весь организм, меньше нужно тестов на безопасность и т.п. Мы подготовили несколько вариантов «глазных капель» на основе SkQ1, отправили их в Новосибирск, скрестили пальцы, сжали кулаки и закусили губы, ожидая результатов эксперимента. И нам опять повезло! Через пару месяцев раздался звонок из Новосибирска. «Владимир Петрович, — начала свое сообщение Наталья Гориславовна, — результаты просто неприличные... ». Оказалось, что закапывание капель с SkQ1 в глаза пожилым животным приводило... к уменьшению катаракты и восстановлению нормального состояния глазного дна у взрослых крыс OXYS, которые уже начали слепнуть.

На рис. 8 приведены результаты этого эксперимента. Видно, что оптимальная концентрация SkQ1 в глазных каплях (0,25 микромоль, т.е. 155 микрограмм на литр) за полтора месяца *излечивала* катаракту и ретинопатию у крыс OXYS.

«Цикл из 5 статей в «Биохимии» ОБ

ИЗЛЕЧЕНИИ СТАРЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ С ПОМОЩЬЮ SkQ, читался как роман, а последнюю ЧАСТЬ О ВОЗВРАЩЕНИИ ЗРЕНИЯ СОБАКАМ Я НЕ МОГЛА ЧИТАТЬ БЕЗ СЛЕЗ».

Президент

Шведской Королевской академии наук профессор Барбара Кэннон

Вот так в результате счастливого стечения обстоятельств возник «подпроект» внутри нашего проекта — создание глазных капель на основе нового вещества SkQ1 с небывалой функцией — прерывателя программы старения.

Надо упомянуть еще об одной работе, которая укрепила нашу решимость сделать первым лекарством на основе ионов Скулачева именно глазные капли. Мы рассказали результаты экспериментов в Новосибирске на нашем семинаре проекта в МГУ. Опять же по счастливому стечению обстоятельств на этом семинаре присутствовала профессор Лариса Федоровна Сотникова — ветеринар-офтальмолог (редкая профессия!) из Московской ветеринарной академии им. К.И. Скрябина. Она крайне заинте-

ресовалась результатами новосибирских коллег и предложила провести у себя в академии клинические исследования препарата на своих четвероногих пациентах — собаках, кошках и лошадях, страдающих от различных глазных болезней. Руководство проекта поддержало это предложение, и Лариса Федоровна со своими коллегами развернула широкомасштабные исследования препарата.

К тому времени капли уже получили официальное название Визомитин, от «визо» — зрение, «митин» — от митохондрии. Вначале визомитин применялся только в безнадежных случаях. То есть, попросту говоря, на уже ослепших или обреченных на слепоту животных. Результаты не заставили себя ждать, и уже через несколько месяцев из Ветеринарной академии стали поступать сообщения о поразительном действии капель на глаза домашних питомцев. Мы были настолько потрясены полученными результатами, что озаглавили нашу общую с ветакадемией научную статью, в которой впервые было объявлено о положительном действии SkQ1 на глаза: «SkQ1 возвращает зрение животным, ослепшим от старческих болезней глаз». Эту статью в журнале «Биохимия» прочитала президент Шведской Королевской академии наук профессор Барбара Кэннон. Когда Владимир Петрович спросил ее мнение о нашей работе, она сказала, что весь цикл из 5 наших статей в «Биохимии» читался как роман, а последнюю часть о возвращении зрения собакам она не могла читать без слез. Не исключено, что этот эпизод повлиял на ее решение присоединиться к нашему проекту и провести исследование действия SkQ1 на уникальных генетически модифицированных мышах, выведенных в Стокгольмском Каролинском институте для изучения ускоренного старения.

Так или иначе, на данный момент капли Визомитин позволили вернуть зрение сотням домашних животных. Наш проект еще не закончен, но уже один этот результат оправдывает, на наш взгляд, все потраченные усилия и средства.

Успехи применения SkQ1 в виде глазных капель на животных позволили наконец начать клинические исследования на людях. Это тоже был крайне волнующий для нас момент. Считаным единицам биохимиков и молекулярных биологов суждено увидеть, как их разработки доходят до «конечного адресата» — человека. Все-таки современные ученые слишком специализированы, «бесконечно далеки от народа». Но, с другой стороны, мы никогда не забывали своей главной цели — проверить экспериментально, что старение человека можно замедлить при помощи митохондриальных антиоксидантов класса SkQ. А для этого рано или поздно нужно было начать

клинические исследования на лю-дях-добровольцах.

Забегая вперед, скажем, что первые клинические исследования визомитина как средства от синдрома сухого глаза у людей увенчались успехом.

I. 7.4. Как мы взялись лечить неизлечимую болезнь — синдром сухого глаза

«Скажи, милая, а капельки от дурного глаза у вас есть?» «Не от дурного, бабушка, а от сухого!»

(Из разговора покупательницы наших капель с продавщицей в московской аптеке)

Говорят, что гериатры (так называют врачей — специалистов по старению), собравшись на товарищеский ужин, первый тост поднимают «за успех нашего безнадежного дела». Нам не нравится такой пессимистический подход. Куда симпатичней название, которое дал своей лучшей книге наш гениальный соотечественник Илья Ильич Мечников: «Этюды оптимизма». Мы попытаемся представить вам историю нашего первого клинического исследования в виде этюда о том, как, используя гипотезу о запрограммированности старения, нам удалось реально помочь пожилым людям в борьбе с одним из мучительных старческих недугов, считавшихся неизлечимыми.

Когда бывший сотрудник нашего института Миша Шерман, ныне американский ученый, узнал о наших намерениях лечить старость, он дал нам дельный совет: «Вылечите одну какую-нибудь неизлечимую старческую болезнь! Тогда, пожалуй, вам кто-нибудь поверит!»

К концу 2009 года (эх, если бы не мировой финансовый кризис, все было бы на год раньше) мы уже собрали достаточное количество доклинических данных (т.е. результатов опытов на животных), свидетельствующих о том, что глазные капли с SkQ1 могут лечить самые разные глазные болезни, связанные с возрастом и окислительным стрессом. В Новосибирске группа Н.Г. Колосовой провела прекрасные эксперименты по дистрофии сетчатки и катаракте, она же в сотрудничестве НИИ глазных болезней им. Гельмгольца обнаружила, что ее крысы OXYS в весьма раннем возрасте начинают страдать от синдрома сухого глаза, вызываемого дегенерацией слезной железы. В Москве в лаборатории выдающегося офтальмолога профессора В.П. Еричева были получены положительные результаты по лечению с помощью SkQ экспериментальной глаукомы у кроликов. И, наконец, в Московской ветеринарной академии была защищена

диссертация по лечению с помощью глазных капель с SkQ такой страшной глазной болезни, как аутоиммунное воспаление тканей глаза — увеит. То есть мы были готовы начать клинические (т.е. на людях-добровольцах) исследования по любому из пяти вышеперечисленных показаний.

Государственные органы, выдающие разрешения на регистрацию нового лекарства, а также на проведение новых клинических исследований (в нашей стране это прерогатива Министерства здравоохранения и социального развития, в простонародье — Минздрава), крайне осторожно относятся к новым препаратам. И правильно делают — лекарства могут приносить баснословные прибыли, и слишком велик искус для легких на руку бизнесменов нагреть эти самые руки на не слишком эффективном или небезопасном препарате. Зная это отношение Минздрава, мы решили сначала посоветоваться с его экспертами, какую нам болезнь выбрать для начального этапа исследований или (как мы тогда по наивности рассчитывали) запустить в испытания все сразу? Про одновременный запуск нескольких испытаний нового препарата нам сразу предложили забыть. Для остальных нам задали очень простой вопрос — а при какой болезни препарат предполагает самый короткий курс лечения? Разумеется — при синдроме сухого глаза, когда эффекта можно достичь, просто заживив раны на роговице, на что не должно потребоваться больше трех—четырех недель.

Дополнительных сложностей нам добавила крайне низкая действующая концентрация SkQ в наших каплях. Помня, что вещество может концентрироваться в митохондриях в миллионы раз, мы добавили в капли наноколичества нашего антиоксиданта (как мы рассказали выше — на крысах они вполне сработали). К сожалению, стандартные методы контроля действующих веществ лекарственных препаратов, применяемые лабораториями Минздрава, не позволили достаточно уверенно детектировать SkQ в таких концентрациях.

Для разработки и наладки метода контроля качества нам пришлось покупать в Англии прибор (хроматографический масс-спектрометр особого типа за 300 тыс. фунтов стерлингов), чтобы обнаружить наш SkQ1 в наших же каплях. По счастливому стечению обстоятельств в то же время похожий прибор был закуплен лабораториями при Минздраве, в которых была подтверждена корректность нашей методики и заодно таки обнаружено заявленное количество SkQ в каплях Визомитин.

В результате в качестве первого показания к применению для проведения клинических исследований был выбран «синдром сухого глаза», что нас вполне устроило: болезнь неизлечимая, а

имеющиеся лекарства помогают лишь симптоматически, облегчая страдания, но не влияя на причину болезни. Мы собрали соответствующую литературу и выяснили следующее. Во-первых, не существует адекватной модели этой болезни у молодых животных, которые болеют ею только в старости (с возрастом у них, как и у людей, уменьшается количество слезной жидкости и прочность слезной пленки, предотвращающей растекание слезы). Во-вторых, “лечат” болезнь, капая в глаз “слезозамени-тель” — раствор какого-нибудь вязкого полисахарида, смачивающий глазное яблоко, когда слез не хватает. Сначала капают раз в день, по мере развития болезни — два, три, четыре раза, а кончают 50 каплями за сутки, причем и эта доза не гарантирует от повреждения оболочки, окружающей глазное яблоко, что угрожает увеитом и слепотой. К счастью, болезнь развивается медленно, поскольку в основе ее — вялотекущий процесс возрастной дегенерации слезных желез, тянущийся годами. “Сухой глаз” — не редкость для офтальмологов. В США насчитывается более 9 млн. больных, в Японии — около 25 млн. Итак, мы начали испытания нашего вещества SkQ1 на людях — с пациентов, страдающих от “сухого глаза”[1].

Независимо от нас в Японии биолог с редкой для этой страны фамилией Субота (через одно “б”) и его коллеги из Токио опубликовали в 2010 году две работы, посвященные попытке действительно вылечить «сухой глаз». В одной из них шестимесячных крыс ограничивали в пище на 35% в течение следующих шести месяцев. Годовалые животные контрольной группы ели без ограничений. Кроме того, были изучены молодые (двухмесячные) крысы, также не ограниченные в питании. Как показали результаты опыта, за год жизни у крыс происходят большие дегенеративные изменения в слезных железах. Уменьшается количество клеток-продуцентов слезной жидкости и уровень белков в ней, увеличиваются концентрации окисленного гуанозина и оксиноненаля (продукта перекисного окисления липидов), резко нарушается структура митохондрий в клетках слезных желез. Все эти неблагоприятные эффекты значительно ослабляются (а некоторые — полностью отменяются) ограничением в питании. По-видимому, слезные железы относятся к рано стареющим органам, причем их старение обусловлено окислительным стрессом (о замедлении программы старения и снижении окислительного стресса путем ограничения питания см. раздел II.7.4 во второй части). В том же 2010 году Субота опубликовал результаты опыта, поставленного им на самом себе. Дело в том, что с 1985 года сам японский исследователь страдал тяжелой формой синдрома «сухого глаза»

и попытался вылечиться все тем же способом, ограничением питания, которое так помогло животным. В 2001 году он перешел на ограниченное питание. В течение первого года никаких изменений в лучшую сторону не произошло. Но в начале второго года жизни впроголодь наметился устойчивый рост слезообразования, который продолжился и на третий год (рис. 8.1).

Чтобы избавиться от болезненных явлений, Суботе приходилось капать слезозаменитель 50 раз в сутки до 2008 года, а в 2009 году — только два раза. Субота, окрыленный успехом, основал Японское общество борьбы с синдромом «сухого глаза» и заявил, что “в недалеком будущем этот тяжелый недуг будет рассматриваться как болезнь, поддающаяся лечению”.

В отдельном разделе второй части книги (11.7.4) мы специально рассмотрим сходство эффектов нашего SkQ1 и ограничения питания. Вот почему это сходство обнадеживало нас при планировании первых клинических испытаний SkQ1. Параллельно мы проверили действие SkQ1 на старение крысиных слезных желез. Результаты электронно-микроскопического исследования, проведенного у нас Л.Е. Бакеевой и В.Б. Сапруновой, показаны на рис. 8.2.

На этих микрофотографиях видна массовая деградация секреторных клеток у 22-месячной крысы по сравнению с 3-месячной. Деградации не наблюдается, если животное получало с пищей SkQ1[2].

А вот на рис. 9 показан один из результатов клинического исследования капель SkQ1, проведенного в московском Институте им. Гельмгольца на больных синдромом “сухого гла-за .

Видно, что в 60% случаев трехнедельный курс SkQ1 привел к полному исчезновению симптомов болезни. Контрольная группа больных получала весьма популярное средство - “слеза *натуральная*” одной западной фирмы (если честно, то вполне *искусственная* смесь, содержащая вязкие полимеры), которое оказалось эффективным только в 20% случаев. Характер зависимости эффекта SkQ1 от времени ясно показывает, что 60% за три недели — не предел и можно надеяться на еще больший процент при более длительном лечении. Однако уже ясно, что SkQ1 действует куда быстрее ограничения питания в опыте, поставленном на себе Суботой.

Судя по данным электронной микроскопии, в случае SkQ1, как и в случае ограничения питания, мы имеем дело с истинным лечением слезных желез, а не с попыткой заменить слезы чем-то искусственным. Последнее обстоятельство имеет важнейшее значение, так как слезы, безусловно, выполняют, помимо

“смазки”, еще и множество других функций, жизненно важных для глаза. В настоящее время мы проводим более длительные клинические испытания капель SkQ1 (“Визомитин”) в 10 клиниках России и Украины.

Хотелось бы предупредить читателя, если он уже собирается в ближайшую аптеку. Несмотря на положительный результат в первых клинических исследованиях и регистрацию препарата в России как полноценного лекарственного средства, работа еще только начата. Визомитин — это рецептурный препарат, который должен быть назначен врачом. Это сделано не потому, что у него обнаружены какие-то тяжелые побочные эффекты — пока (тьфу-тьфу) вообще *никаких* неблагоприятных явлений при его применении зарегистрировано не было. Просто любой принципиально новый препарат поначалу должен отпускаться только по рецепту. А визомитин — это не просто новое лекарство, а препарат, который вообще не имеет аналогов нигде в мире. Сейчас можно смело утверждать, что в кои-то веки России удалось обогнать других в такой «продвинутой» области, как фармацевтика. Привет вам, транснациональные фармакологические гиганты! Россия вас обошла!

Продолжая исследования визомитина, мы стремимся вписать как можно больше старческих болезней в инструкцию по применению нашего препарата. Пока в ней только одно такое заболевание — синдром сухого глаза. Хотя нельзя исключить, что, когда вы читаете эти строки, уже добавлено еще какое-то. Все-таки процесс издания книги тоже занимает некоторое время, а мы работаем не покладая рук. По остальным показаниям мы продолжаем вести клинические исследования и очень надеемся на успех с такими страшными болезнями, как катаракта, глаукома, дистрофия сетчатки, увеит. По всем этим заболеваниям есть обнадеживающие результаты на животных: мышах, крысах, кроликах, кошках, собаках и лошадях. Однако глаз человека устроен немного по-другому, и мы не можем заранее гарантировать такую же эффективность визомитина на людях. Хотя, если он сработает хотя бы на 10% так же здорово, как на животных, — это уже будет несомненная сенсация в офтальмологии.

1.7.5. А все ж таки что там со старением?

Читатель вправе задаться вопросом: глазные капли, первое русское лекарство, победа над старческой болезнью, считавшейся до этого неизлечимой — это, конечно, замечательно. Наверняка

инвесторы вашего проекта довольны, готовятся «стричь купоны», и все у вас хорошо. Но вообще-то вы обещали разобраться с процессом старения человека, а он, человек, состоит не только из глаз, но еще и из других органов и тканей.

Должны вас успокоить — никто от своих обещаний не отказывается. И, кстати, это довольно неприятный факт для тех самых инвесторов, потому что в ближайшее время никаких особых прибылей у них не ожидается. Каждый заработанный на каплях визомитин рубль, а в скором времени, глядишь, и доллар с евро и фунтом, пойдут на дальнейшую борьбу и активные исследования, создание препарата системного действия — «таблетки от старости» с SkQ1. Хотя, может быть, инвесторы не так уж и против. Проект постепенно выходит на самофинансирование, больше денег вкладывать не нужно, а в конце... владеть единственной в мире компанией, продающей научно обоснованное лекарство от старости, — не это ли сокровенная мечта каждого биотех-инвестора?

Многое бы мы отдали за то, чтобы уже сегодня написать, что клинические исследования таблетки с SkQ1 прошли так же успешно, как и глазных капель визомитин, и вы можете и их тоже купить в аптеке. Надеемся, что через несколько лет в новом издании этой книги так и будет написано. Но пока что мы только начинаем клинические исследования нашего «препарата системного действия», предназначенного для внутреннего употребления. Кстати, у него уже есть рабочее название — «Пластомитин». «Пласто» — от названия растительного антиоксиданта пластохи-нона, входящего в состав формулы SkQ1, а «митин» — от слова «митохондрия».

Вначале мы надеемся показать его эффективность при нескольких старческих болезнях, а потом в результате наблюдения за применением препарата выяснить, замедляет ли он биологическое старение человека. Для строгого доказательства последнего сейчас даже нет сколько-нибудь надежных методов. Но мы уверены, что они будут разработаны ко времени начала широкого применения пластомитина. У нас есть еще несколько лет, а биология старения стала во всем мире активно изучаемой наукой. Чем-то это напоминает историю космического аппарата «Вояджер»: в момент его запуска мощности компьютеров и математического инструментария не хватало на просчет траектории его полета. Однако через 30 лет, когда он достиг планет-гигантов, математика и кибернетика настолько продвинулись, что ученые смогли произвести расчет, как именно «Вояджеру» нужно скорректировать свою траекторию, чтобы не упасть на Юпитер, а наоборот, использовать его

тяготение для разгона, позволяющего аппарату достичь самых дальних планет Солнечной системы, а потом даже покинуть ее.

«Замечательно!» — скажет все тот же требовательный читатель. То есть теперь выясняется, что нам придется лет 30 ждать, пока вы зарегистрируете препарат, разработаете метод определения его действия на человека и соберете статистику применения? Доживем ли?

30 лет, вероятно, ждать не придется, но лет 5-7 еще нужно. Но закрывать книгу и откладывать действия по отдалению старости на 5 лет не стоит.

Как предсказать эффективность действия лекарства на человека до проведения клинических исследований? Хороший способ — сравнить его действие на животных с уже известными лекарствами от той же болезни. Если результаты совпадут, то есть неплохие шансы, что и на человеке ваше лекарство сработает. Но где взять лекарство от старости, чтобы сравнивать с ним SkQ1? Да, таких лекарств не существует, но ученым уже известно несколько способов замедлить старение и увеличить продолжительность жизни животных. Правда, все они довольно суровые: ограничение питания, постоянная тяжелая физическая нагрузка и определенная генетическая модификация митохондрий.

Как вы помните из главы 1.5, процесс старения таких излюбленных учеными лабораторных животных, как мыши и крысы, можно замедлить ограничением питания. «Недокормленные» животные жили дольше, и, что самое главное, у них позже начинали развиваться многие признаки старения — от возрастного падения иммунитета до старческого снижения подвижности и исследовательской активности. Невероятно, но факт — SkQ1 действует на животных практически так же! То есть он замедляет развитие тех же признаков, что и ограничение питания, хотя животные при этом не едят меньше. Этому наблюдению даже посвящена отдельная обзорная статья участников нашего проекта в международном научном журнале «Aging» *{Albany, N.Y.)*.

Ранее считалось, что ограничение питания продлевает жизнь просто потому, что в организм поступает меньше питательных веществ, замедляется его метаболизм, меньше образуется всяких вредных побочных продуктов жизнедеятельности (например, свободных радикалов), вот животное и живет дольше. То есть все его существование делается как бы более вялым, зато длится такая унылая жизнь дольше, чем обычная. Так вот, ничего подобного. «Слегка голодающие» мыши, крысы и мухи гораздо активнее своих сытых сородичей. Такое впечатление, что они

переходят в какой-то турборежим, как только их организм начинает жить впроголодь. Понятен биологический смысл этого феномена: почувствовав недостаток пищи, организм животного «понимает», что шутки кончились, — встает вопрос о выживании популяции или даже всего вида. В такой момент уже не до всяких изощренных механизмов ускорения эволюции, да еще таких затратных, как старение: если все сдохнут от голода, то эволюционировать уже будет некому. И где-то внутри организма нажимается какая-то турбокнопка и… старение *временно* отключается, чтобы повысить КПД организма, а значит, и шансы на нахождение еды.

При недостатке пищи внутри

ОРГАНИЗМА ВКЛЮЧАЕТСЯ ТУРБОКНОПКА, КОТОРАЯ ВРЕМЕННО ОТКЛЮЧАЕТ СТАРЕНИЕ. Точно ТАК ЖЕ ДЕЙСТВУЕТ SkQl.

Вышеизложенные соображения частично подтверждаются тем, что на фоне ограничения питания активизируется физическая активность животных. И это понятно — еду искать надо! Вероятно, неудивительно, что и сама по себе физическая нагрузка существенно продлевает жизнь как животным, так и человеку.

Действие SkQ1 было изучено Барбарой Кэннон и ее сотрудниками из Шведской Королевской академии наук на линии ускоренно стареющих мышей в Стокгольмском университете. Эти мыши несут единственную мутацию в гене, отвечающем за качество работы митохондрий. Мутация вредная, митохондрии работают хуже, чем в норме, и мыши стареют раза в три быстрее, чем обычные: мутанты не доживают до одного года. Это общепризнанная и удобная модель старения, позволяющая в три раза сократить продолжительность экспериментов по старению, что совсем немало. Кстати, факт ускоренного старения этих мышей с митохондриальными мутациями косвенно, но наглядно свидетельствует о ключевой роли митохондрий в процессе старения организма. Было известно, что постоянная физическая нагрузка продлевает жизнь и улучшает по многим признакам состояние этих мутантных мышей (при желании подробнее прочитайте об этом в части II, раздел 11.7.5). К радости профессора Кэннон и всех остальных участников нашего проекта, SkQ1 оказал точно такое же действие на несчастных мутантов.

Для чистоты эксперимента скрупулезные шведы шифровали опытную и контрольную группы животных, чтобы сотрудники, которые следят за их состоянием, объективно его оценивали. Есть такое непреложное правило, несмотря на то, что мыши не могут знать, что они получают — «пустышку» или препарат, ученые все

равно гораздо больше любят опытную группу животных, а не контрольную... а те, вероятно, как-то это чувствуют. Через некоторое время, когда контрольная группа начала стареть, сотрудники доложили Кэннон, что можно уже не возиться с кодированием — две группы мышей настолько разительно отличаются по поведению и внешним признакам, что даже неспециалисту понятно, где опытная группа с SkQ1, а где — несчастный контроль (см. рис. 7 на с. 103)

Кадры съемок в виварии Стокгольмского университета обошли сейчас, наверное, все российские каналы. Две мыши, сестры из одного помета, в возрасте более 250 дней. Контрольная сидит неподвижно, ее сил едва хватает на поддержание температуры собственного тела — куда уж тут двигаться. Через несколько недель она умрет от старости. Получавшая SkQ1 «подопытная» весело бегает по клетке и совершенно не собирается стареть. Как потом выяснилось, она прожила существенно больше года, хотя обычно этим мутантам так и не удается отпраздновать свой первый день рождения.

Действие SkQI похоже на три других

ИЗВЕСТНЫХ СПОСОБА ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ! ОГРАНИЧЕНИЕ ПИТАНИЯ, УСИЛЕННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ МИТОХОНДРИИ.

В части II, разделы II.7.4-II.7.6 проведено прямое сравнение действия SkQ1 с эффектом ограничения питания, физической нагрузки и еще одним способом замедления старения, связанным с генетической модификацией митохондрий животных. Оказалось, что во многих случаях SkQ1 действует очень похоже на три других способа продления жизни.

Как средство от старости может продлевать жизни уже сейчас

Как было рассказано в предыдущей главе, лекарство, прерывающее работу программы старения, — это очень долгая история. Да, она может быть ускорена созданием, для начала, лекарств против старческих болезней. Все эти заболевания, как правило, развиваются очень медленно. Хорошим результатом для нового лекарства будет замедление этих процессов, способность приостановить развитие того или иного старческого недуга. А для того, чтобы это надежно и достоверно доказать, потребуются годы опытов на лабораторных животных и клинических

исследований на людях. Наш проект вполне успешно двигается в этом направлении, но билеты для поездки в Швецию за Нобелевской премией бронировать еще рано.

Напомним, что сам принцип конструирования наших лекарств родился из предположения, что старение — это медленное самоубийство, медленный феноптоз. Но, как мы видим на примере некоторых животных и растений, весьма распространен и «быстрый» феноптоз, когда индивид запускает внутри себя какую-то самоубийственную программу (биохимическую, физиологическую, поведенческую) и вскоре кончает с собой. Есть основания полагать, что и организм человека несет в себе подобную программу.

Старение похоже на медленное самоубийство. Но в некоторых случаях

НАБЛЮДАЮТ И БЫСТРЫЙ ПРОЦЕСС, КОГДА ИНДИВИД КОНЧАЕТ С СОБОЙ, ЗАПУСКАЯ ВНУТРИ СЕБЯ КАКУЮ-ТО САМОУБИЙСТВЕННУЮ

программу: биохимическую, физиологическую ИЛИ ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ.

Простым примером такого явления может быть описанная в главе 3 части I смерть от септического шока. Широко распространено заблуждение, что при заражении крови бактериями человек умирает, будучи отравлен токсичными продуктами жизнедеятельности этих микробов. Задумайтесь, зачем бы это понадобилось самим бактериям? Они прекрасно себя чувствуют у нас в крови: мы питаемся, дышим, то есть снабжаем их пищей и кислородом. Чихаем, передавая этих бактерий другим людям. Если носитель инфекции умрет, то некому будет обеспечивать микробов питанием и исчезнет

возможность распространяться по миру. С «микробной» точки зрения — кошмар, да и только! Бактериям выгодно, чтобы больной человек жил! Однако же появление бактерий в крови больного с большой вероятностью приводит к его смерти.

Что самое ужасное, современная медицина, вооруженная эффективными антибиотиками, в огромном числе случаев ничем не может помочь таким пациентам, и они умирают. Почему? Как было сказано в главе 1.3, причина заключается в том, что смерть при сепсисе происходит от «преувеличенной» реакции организма на присутствие в крови веществ бактериального происхождения. При этом сами бактерии могут быть уже мертвы, убитые прекрасным антибиотиком. Но вещества, из которых были сделаны бактерии, остались в крови, и *сигнал* об опасности зараженного пациента для остальных людей остался в силе, хотя сама опасность уже миновала. В результате организм биохимически убивает себя, полагая при этом, что он жертвует собой, чтобы предотвратить распространение инфекции.

Организм больного заражением крови

УБИВАЕТ СЕБЯ БИОХИМИЧЕСКИ, ПОЛУЧИВ СИГНАЛ О СВОЕЙ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ОСТАЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ. Это ПЕЧАЛЬНЫЙ ПРИМЕР БИОХИМИЧЕСКОЙ САМОЛИКВИДАЦИИ.

Опытные врачи знают, что во многих критических ситуациях тяжелые пациенты, к сожалению, переходят в состояние «нежилец». То есть пациент еще жив, и, может быть, даже по каким-то параметрам намечается улучшение, но опыт врача однозначно

подсказывает, что больной не выкарабкается. Согласно нашей гипотезе, это еще одно страшное проявление феноптоза — если особь пришла в состояние, когда она может быть опасна для других членов популяции, то она должна умереть. Что это могут быть за состояния? Зараженность опасной инфекцией или какие-то поражения, в результате которых могла пострадать ДНК. К последним, безусловно, относятся тяжелые ишемические повреждения, сопровождаемые сильным окислительным стрессом. «Взрыв» образования свободных радикалов вполне может привести к увеличению количества мутаций во всем организме, а, следовательно, нет гарантии, что святая святых вида — его величество Геном (то есть совокупность всех генов данного организма) — остался в целости и сохранности.

В биологии есть одно правило. Создать какой-то новый физиологический механизм крайне сложно — для этого нужны сотни тысяч лет эволюции. Поэтому если природой такой механизм создан, то дальше он будет использоваться по максимуму и где только можно. Соответственно, если организм

умеет самоликвидироваться с помощью окислительного стресса и «сошедших с ума» митохондрий, то он будет пользоваться этим способом во всех случаях, когда требуется самоликвидироваться. Мы предположили, что образование активных форм кислорода может играть важную роль не только в «медленном» феноптозе — старении, но и в быстром биохимическом самоубийстве. Поэтому SkQ1 должен спасать жизнь и при острых патологиях.

С целью проверки этой гипотезы мы провели серию экспериментов, более подробно описанных во второй части книги, в главе II.8. Результаты подтвердили наше предположение. На фоне SkQ1 животные действительно выживали, перенеся тяжелейшие патологии почек, мозга или сердца.

Для иллюстрации мы приведем результаты одной серии экспериментов, поставленных в лаборатории профессора Д.Б. Зорова в МГУ.

В качестве модели для проверки возможности участия митохондриальных АФК во внезапной смерти после кризиса Д.Б. Зоров и его коллеги из нашей группы выбрали инфаркт почки крысы. У животного удаляли одну почку, а другую лишали кровоснабжения в течение 90 минут. Такая операция приводила к тяжелой почечной недостаточности: резко повышались уровни креатинина и мочевины в крови, уменьшалась клубочковая фильтрация и ресорбция ионов кальция. К седьмому дню эти параметры нормализовались у крыс, оставшихся в живых. Но таких было только 30%. Большинство животных гибло, причем 50% всех погибших приходилось на 2-4-й день после операции, когда маркеры почечной недостаточности уже снижались и, казалось бы, организм шел на поправку. Однократная инъекция SkQ1 или его родаминового аналога SkQR1 (1 мкмоль SkQ на кг веса) накануне операции *полностью предотвращала смертность* (рис. 11).

Эти результаты дают шанс резко сократить сроки разработки лекарств на основе SkQ1, не дожидаясь окончания исследований по продолжительному лечению хронических старческих болезней.

ГЛАВА 1.9

«Нелекарство» от старости

В названии этой главы нет опечатки. При всех положительных эффектах SkQ1 на организм животных и человека, при том терапевтическом действии, которым обладают препараты на основе SkQ1 при разных болезнях, не будем забывать, откуда взялся SkQ1 (см. главу I.7, «ученый с колбой бурого стеклообразного вещества»). SkQ1 был задуман как вещество, которое должно прерывать работу вредоносной программы, заложенной в наших генах, — программы феноптоза, в том числе программы медленного феноптоза — старения. То есть SkQ1 должен нару-

шать естественный ход вещей. В рамках нашей концепции старость — это ни в коем случае не болезнь, а завершающая стадия индивидуального развития организма (правда, без этой стадии мы не только вполне можем обойтись, но и жить будем гораздо лучше и веселее!). А раз старость — не болезнь, то и SkQ1 — не лекарство. И призвано это «нелекарство» исправлять естественный ход вещей, когда нам этот естественный ход нежелателен, для нашего «нелекарства» уже придумано название — митови-тан (см. часть II, раздел 11.10).

Старость — это не болезнь, а завершающая СТАДИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

организма. Без этой стадии мы не только ВПОЛНЕ МОЖЕМ ОБОЙТИСЬ, НО И ЖИТЬ БУДЕМ ГОРАЗДО ЛУЧШЕ И ВЕСЕЛЕЕ!

Чтобы проиллюстрировать эту странную мысль, прибегнем к помощи других достижений прогресса, которые, по сути, делают то же самое. Каков должен быть естественный ход вещей для человека, волею судеб оказавшегося на высоте 10 км над землей? а) замерзнуть, б) задохнуться, в) упасть и разбиться в лепешку. Пассажирский самолет прекрасным образом нарушает этот естественный ход вещей, защищая нас от холода и разреженности атмосферы при помощи прочного корпуса и поддерживая нас в воздухе при помощи крыльев и двигателей. Какова была бы естественная судьба озарения Ньютона, получившего по голове яблоком? Пользуясь естественными механизмами, т. е. речью и жестикуляцией, он мог бы объяснить суть того, что он понял, своим друзьям и знакомым. Представьте, в каком виде закон всемирного тяготения дошел бы до нас, не прибегни Ньютон к весьма противоестественному способу — аккуратно записать свои выкладки, чтобы никто из потомков не мог переврать его открытие?

Технический прогресс давно и привычно изменяет естественный ход вещей в угоду человеку. Собственно, для этого он, прогресс, и был придуман. Мы лишь обращаем просвещенное внимание читателя на то, что и внутри нас самих есть некоторые естественные вещи, которые стоило бы попробовать изменить. SkQ1 мы видим как первый инструмент такого изменения. Подробнее эффекты SkQ1 и наши планы по дальнейшей работе вы можете прочитать в части II, раздел 11.10.

Но разве человек — не венец творения? Мы же на протяжении всей книги изумлялись изяществу, с которым организованы биологические системы! Куда делась вера в безграничную мудрость живой природы и ее главного инструмента — эволюции? Ответим: вера только укрепилась, просто венцам творения не нужно забывать о своем биологическом предназначении и почаще вспоминать о других «венцах», например насекомых, некоторые из которых живут меньше суток. В чем наша биологическая функция? Вовсе не в том, чтобы жить долго и счастливо. Это — просто пожелание, которое человек себе сам выдумал для собственного удовольствия. Наша роль в природе — вырасти и передать свои гены (его величество Геном Человека) следующему поколению. Венцом творения является именно он — геном, а вовсе не каждый отдельный индивид, внутри которого этот геном содержится. Мы подобны монахам, постоянно переписывающим святые книги и передающим их из поколения в поколение. При этом ценность отдельного служителя культа ничтожно мала по сравнению с передаваемым древним знанием, ибо главный смысл существования служителя — сохранение такого знания.

Молодому читателю, возможно, ближе будет аналогия с компьютером и заложенной в него программой, а точнее — операционной системой. Геном определяет наш облик, физиологию, что мы умеем, а что — нам недоступно. Размножаясь, мы передаем эту программу на более «свежий» носитель — нашим детям, тем самым выполняя свою функцию в природе. По своей сути эволюция и естественный отбор — это прежде всего не соревнование отдельных индивидов, а соревнование и самосовершенствование геномов.

Гениальный Дарвин определил эволюцию как «выживание наиболее приспособленных», но он не сказал, наиболее приспособленные — кто? Конечно, мы, люди, с присущим нам эгоцентризмом долгое время думали, что речь идет о выживании наиболее приспособленных *особей, индивидов.* На самом деле — наиболее приспособленных геномов. Все мы мним себя немножко цезарями. Именно поэтому нам не следует забывать, что мы не

только смертны, но также представляем собой лишь временное обиталище для Генома Человека. Как правило, наши интересы и интересы Его Величества Генома совпадают — мы должны жить, расти, размножаться, захватывать новые территории — ареалы для нашего вида, то есть нашего генома. Но есть считаные и всегда очень неприятные случаи, когда интересы генома идут вразрез с интересами носителя — человека. И тогда природа показывает, кто в доме хозяин, жертвуя человеком в угоду безопасности Г енома.

Человеку не надо больше сохранять такую САМОУБИЙСТВЕННУЮ ПРОГРАММУ, КАК СТАРЕНИЕ, ТАК КАК ЕГО ЭВОЛЮЦИЯ БОЛЬШЕ НЕ ИГРАЕТ ТОЙ РОЛИ, ЧТО У ВСЕХ ДРУГИХ ЖИВОТНЫХ.

Так должно быть, если мы хотим и дальше эффективно эволюционировать подобно животным в дикой природе. Проблема (и наша удача) состоит в том, что человек больше так не эволюционирует, больше не приспосабливается к окружающей среде. Мы перестали полагаться на черепашью скорость эволюции, как только научились использовать шкуры, орудия труда, огонь, колесо. Не говоря уже о машинах, средствах связи и антибиотиках. Кстати вспомним, что все эти изобретения здорово продлили жизнь человека. Мы можем обеспечить распространение наших генов на территориях, в принципе недоступных первобытному человеку, не прибегая к услугам естественного отбора. То есть, по большому счету, и безо всякой эволюции мы обеспечиваем то, что нужно Его Величеству — расширение ареала и его надежное сохранение во времени. Так зачем нам сохранять эти ужасные самоубийственные программы, нужные только для эволюции?

Подробнее о том, чем все это, по нашему мнению, кончится, читайте в главе 11.11 второй части книги, но если кратко, то как и все неиспользуемые биологические инструменты, т.н. атавизмы, вредные генетические программы должны исчезнуть естественным путем — через 100 тысяч — полмиллиона лет. Мы лишь предлагаем не ждать так долго, а немного ускорить процесс, как всегда и делало самое нетерпеливое существо на планете — человек.

Как продлить молодость и дожить до 122 лет

Прочитав «Фауста» Гёте, слесарь Сидоров решил продать душу дьяволу за квартиру на Кутузовском. На что дьявол расхохотался и сказал, что таких цен давно уже нет и больше чем на бессмертие Сидоров может не рассчитывать.

(Геронтологический анекдот)

Ну и что? — может сказать наш читатель. — Где же ваш рецепт, как человеку избавиться от старости? Ждать, пока в аптеках появятся не только капли SkQ1, помогающие от старческих глазных болезней, но и «эликсир молодости» с этим веществом, замедляющим старение? И если ждать, то еще сколько лет?»

Отвечаем на эти вопросы в обратном порядке. По нашим планам, препарат SkQ1 в пероральной форме (пластомитин для приема внутрь) должен появиться в продаже в России при удачном прохождении клинических исследований через пару лет. Потом

понадобится еще какое-то время, чтобы аккуратно продемонстрировать его геропротекторное действие на людях.

Кстати, не исключено, что к этому времени в аптеках, правда, скорее всего, не в России, появится еще какое-то лекарство, сходное по свойствам с SkQ, т. е. другой митовитан. Так уж устроена современная наука — если кто-то высказал дельную мысль, да еще и получил первые подтверждения, что она правильна, в эту область тут же кидаются сотни лабораторий, маленьких би-отехкомпаний, а потом и всяких крупных игроков — фармацевтических гигантов. Мы далеки от мысли, что еще хоть сколько-то лет останемся монополистами в разработке этих «прерывателей программы», хотя как первооткрыватели идеи рассчитываем на определенные преимущества перед конкурентами. При этом остальных людей такая конкуренция должна только радовать. Программа старения устроена довольно сложно, прерывать или тормозить ее можно в разных местах при помощи, естественно, разных митовитанов. Мы лишь скромно претендуем на приоритет в разработке тех из них, которые действуют на уровне митохондрий.

Итак, вот как будет выглядеть аптека лет через 10-12 лет: надписи над стеллажами: «Жаропонижающие и болеутоляющие», «От простуды и гриппа», «Витамины и биодобавки», «Митови-

таны»... И люди заходят туда прикупить на всю семью порцию свежего пластомитина, а еще упаковку пластомитина-форте для пожилых людей, чтобы послать дедушке в Болгарию, где из-за европейской бюрократии именно форте пока еще не продается. Кстати, дедушка все равно и обычный пластомитин предпочитает российского производства, потому что в нем SkQ, по его мнению, качественней. По радио говорили, что в России каждая партия проверяется аж в МГУ, а европейский — в какой-то непонятной сертификационной лаборатории в Австрии.

Красота, не правда ли? Дожить бы...

И правда, было бы довольно глупо умереть от старости за 3 года до появления митовитанов — лекарств от старости. Многим из читателей сейчас лет по 40-50, и у них есть неплохие шансы дождаться. Кстати, а каковы эти шансы? Давайте разберемся, а потом прикинем, нельзя ли повысить эти шансы для них, да и для других читателей, которым за 60 и 70?

Программа старения устроена довольно СЛОЖНО, ПРЕРЫВАТЬ ИЛИ ТОРМОЗИТЬ ЕЕ МОЖНО В РАЗНЫХ МЕСТАХ ПРИ ПОМОЩИ РАЗНЫХ МИТОВИТАНОВ. АВТОРЫ ДОБИВАЮТСЯ УСПЕХА В РАЗРАБОТКЕ ТЕХ ИЗ НИХ, КОТОРЫЕ ПРЕРЫВАЮТ ПРОГРАММУ СТАРЕНИЯ НА УРОВНЕ МИТОХОНДРИЙ.

У геронтологов есть такое понятие — возрастной коэффициент смертности. Это количество умерших в данный год на 1000 людей определенного возраста. Этот коэффициент немного уменьшается для всех возрастов с прогрессом медицины, но в ближайшие 10-12 лет особо измениться не должен. Ну, если конечно 3-я планета Альфа-Центавры не объявит нам войну или не случится какого-нибудь другого глобального катаклизма.

Посмотрите на данные Росстата по этому коэффициенту в нашей стране в 2009 году для пожилых людей:

Из каждой тысячи людей в возрасте 80-84 лет более ста умерли в течение 2009 года (рис. 12А). Получается, что для людей в этом возрасте вероятность *не дожить* до своего следующего дня рождения составляет около 10%.

Рис. 12А. Возрастные коэффициенты смертности городского и сельского населения 60 лет и старше в России в 2009 году. Данные с сайта Федеральной службы государственной статистики РФ.

Обратите внимание, как резко (по экспоненте) растет смертность с возрастом. Для 60 летних она менее 2,5%, а за 20 лет раскручивается до более чем 10%. Но что происходит в более раннем возрасте, когда люди еще не считаются пожилыми?

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СТАРЕНИЯ КАК СРЕДСТВА УСКОРЕНИЯ эволюции, К 40 ГОДАМ ПРОГРАММА СТАРЕНИЯ УЖЕ ДОЛЖНА

БЫТЬ «РАСКОЧЕГАРЕНА» НА 100%. ОДНАКО ЕСТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИТОРМОЗИТЬ ЕЕ РАБОТУ ИМЕННО В СРЕДНЕМ И СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ И ПОВЫСИТЬ ШАНСЫ ДОБРАТЬСЯ ДО «АПТЕКИ БУДУЩЕГО» ДЛЯ ТЕХ, КОМУ СЕЙЧАС ЗА...

В общем-то, та же картина (рис. 12Б). Отбросив младенческую смертность (неизбежная вещь, связанная со стрессом перехода из материнской утробы к самостоятельной жизни), наша вероятность умереть минимальна лет до... 20. А потом она начинает неуклонно расти по той же экспоненте! Двум более молодым авторам этой книги всего по 40 лет, но получается, что наша вероятность не дожить до следующего дня рождения уже в 10 (!) раз больше, чем она была на 1-м курсе, когда мы, собственно, и познакомились ближе, будучи посланными от биофака МГУ «на картошку». Почему? Согласно нашей гипотезе — из-за работы генетической программы старения, которая, как мы видим из этих графиков, запускается в 15-16 лет. Кстати, известен один из первых объектов ее атаки — иммунная система, которая начинает стареть уже в 15 лет.

С точки зрения старения как средства ускорения эволюции (см. выше «баснь о лисе о двух зайцах»), к 40 годам мы и должны весьма существенно состариться, что видно по росту смертности. Иначе говоря, к 35-40 годам программа старения уже должна быть «раскочегарена» на 100%. И вот тут вступает в силу одно соображение, которое, на наш взгляд, дает нам возможность притормозить ее работу именно среднем и старшем возрасте. То есть повысить шансы добраться до «аптеки будущего» для тех, кому сейчас больше 40 лет.

Удивительные результаты мы получили, проведя среди российских старшеклассников и студентов конкурс творческих работ «Земля без старости». Мы предложили им представить, как изменится наш мир, если ученые таки сумеют победить старость. К нашему удивлению, в подавляющем большинстве случаев молодые люди не увидели в этом ничего привлекательного. В работах превалировала мысль, что коль скоро старение — это естественный процесс, то лишить человека старения — это значит отобрать у него что-то принадлежащее ему по праву. При этом многие авторы признавали, что средство от старения будет пользоваться популярностью за счет эксплуатации природного страха человека перед смертью. Однако, по их мнению, ничего хорошего из этой затеи получиться не должно.

В чем-то такое отношение отражает представление молодого человека о том, что у него еще уйма времени впереди и где-то там, очень не скоро, когда ему самому уже надоест жить, его ждут

старость и смерть. Если бы мы были голыми землекопами, так оно и было бы. Но мы несем в себе, как говорил Вейсман, «семена смерти», и даже у тех 16-21-летних ребят, которые прислали нам свои замечательные работы, программа медленного феноптоза уже запущена. Они не почувствуют этого, будем надеяться, лет до 50-60, если, конечно, не выберут карьеру профессиональных спортсменов, которые страдают от возрастного уменьшения количества мышечных волокон уже к 30 годам. Мы видим свою задачу в том, чтобы ребята-участники нашего конкурса не знали лет до 80-90, что такое старение.

Зачем может понадобиться программа старения после завершения репродуктивного периода, когда уже никакой эволюции быть не может — как бы хорошо мы ни приспосабливались, мы уже не способны передать в следующее поколение наши гены? На эту тему мы рассуждали в конце 5-й главы части I нашей книги и сформулировали принцип «полезных бабушек и дедушек». Все-таки мы уже довольно давно умеем передавать информацию в следующее поколение не только через гены, но и при помощи речи (последние несколько тысяч лет к ней добавилась письменность, а недавно — еще фото и видео). С точки зрения интересов вида первобытных людей *Homo sapiens,* а не отдельного человека, тем более современного, было бы важно побыстрее очищать популяцию от «вредных бабушек» и подольше оставлять «полезных». Запомним этот вывод.

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ИНТЕРЕСОВ ВИДА ПЕРВОБЫТНЫХ людей *Homo sapiens* было бы ВАЖНО ПОБЫСТРЕЕ ОЧИЩАТЬ ПОПУЛЯЦИЮ ОТ «ВРЕДНЫХ БАБУШЕК» И ПОДОЛЬШЕ ОСТАВЛЯТЬ «ПОЛЕЗНЫХ».

Программа старения на то и программа, чтобы она могла регулироваться. Так уж все устроено в биологии — над каждым процессом придумана целая система «регуляторов», и именно это отличает биологию от физики. Научно доказано несколько способов регуляции, а если конкретно — замедления скорости старения: это ограничение питания, осторожность в потреблении сахара, физические упражнения, Холодовой шок (см. также раздел 11.7.6). Они должны особенно хорошо работать также и в молодом и, возможно, в более зрелом возрасте. К практическим рекомендациям по этим способам мы вернемся чуть позже.

Скорость старения связана с психологическими И СОЦИАЛЬНЫМИ АСПЕКТАМИ ПОВЕДЕНИЯ ЛЮДЕЙ, РАСПОЗНАВАЕМЫХ МОЗГОМ, КОТОРЫЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМЫХ СИГНАЛОВ МОЖЕТ УСКОРЯТЬ ИЛИ ЗАМЕДЛЯТЬ РАБОТУ ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ.

Раз регуляция в принципе возможна, то скорость старения

«полезных бабушек» должна быть существенно меньшей, чем у «вредных». Пока мы не знаем, как устроена эта регуляция. Тут, возможно, есть хорошие перспективы для разработки митовитанов, альтернативных SkQ. Эта регуляция явно завязана на психологические и социальные аспекты поведения людей, которые вполне могут распознаваться мозгом и, в зависимости от получаемых им сигналов, ускорять или замедлять работу программы старения. Но для управления этим процессом нам необязательно знать в деталях, как он устроен. Можно попробовать «обмануть» свою природу именно при помощи тех самых социально-психологических сигналов. Другими словами, надо заставить наш организм думать, что он «полезный дедушка», а не вредный. И тогда скорость старения должна автоматически замедлиться.

Как это сделать? Чтобы понять это, давайте постараемся представить себе, какие особенности поведения в первобытных условиях отличали «полезных дедушек»:

Они были достаточно часто окружены другими особями, как правило, моложе их. Причем это было не просто общение, а молодежь жадно внимала крупицам мудрости, которыми снабжали их пожилые сородичи.

Они чувствовали, что не зря едят свой хлеб, точнее, свою часть добытой еды. Даже если они не ходили на охоту со всем племенем, они наверняка объясняли им, в какие угодья в это время стоит пойти, а в каких мамонтов уже лет 30 как не водится. И от правильности их совета реально зависела успешность племени.

Они принимали решения, от которых зависели судьбы как их соплеменников, так и их собственные. То есть они были сами себе хозяева. Вряд ли пожилые (т. е. тогда 35-летние) люди могли быть вождями своих племен — авторитет вождя, как правило, все-таки держался на физической силе, а явление саркопении (падения мышечной массы) никто не отменял. Кроме того, обладание формальной и реальной властью ведет к постоянному стрессу, что должно ускорять, а не тормозить старение (об этом см. ниже). Правильное амплуа для «полезного дедушки» — это быть свер-хценным советником, серым кардиналом при сильном молодом вожде. Стрессов особых нет, но фактически ты держишь в руках тонкие нити управления племенем. И уж, конечно, ты сам себе хозяин: вожди приходят и уходят, а мудрец-консультант остается.

Так или иначе, но был кто-то, зависимый от них. Это могли быть ученики и другие люди, которых они в той или иной степени наставляли. А может быть, даже это были домашние

животные, за которыми опытные бабушки знали, как ухаживать, а здоровые молодые придурки — нет. Кстати, особой физической силы тут не было нужно. Скорее, терпение и опыт.

Они были в меру своего здоровья активны, они работали, они были нужны и осознавали собственную нужность. Потому что, в принципе, кормить старого 40-летнего дармоеда занятие для остального племени неочевидное. А если он еще и ничего не делает, а только брюзжит...

Заметим, что с первобытных времен мы генетически изменились очень мало. Все регуляторные механизмы, которые были в позднем палеолите, есть и у современного человека. То есть если вам хочется стареть помедленней, то надо попытаться убедить свой организм, что одно, два, а лучше все пять из вышеперечисленных условий для вас выполняются, несмотря на то что вам уже 50-60 лет. А значит, вы — полезная бабушка или полезный дедушка, и не нужно вас немедленно сводить в могилу при помощи феноптоза.

Изложенные выше соображения подтверждаются исследованием, в котором социологи попытались выяснить, какая профессия или образ жизни коррелирует с большей продолжительностью жизни. Исходно предполагалось, что богатые живут дольше бедных, а образованные — дольше малограмотных. В некоторой степени это подтверждается, но отличия не слишком велики. То есть, конечно же, в беднейших странах Африки люди живут меньше, чем калифорнийские миллионеры, но если сравнивать людей со средним достатком с теми же миллионерами, достоверных отличий просто нет.

Но в этих же исследованиях были выявлены некоторые другие корреляции. На первый взгляд они звучат банально, но попробуйте посмотреть на них с учетом концепции «полезных» и «вредных» бабушек и дедушек. Анализ статистики смертности показал, что люди живут тем дольше, чем дольше им удается сохранять, во-первых, собственную материальную независимость и, во-вторых, полезность для других людей. Кстати, рекордсменами по продолжительности жизни являются люди весьма редкой профессии — члены Верховного суда США. Для них эти два правила выполняются в наибольшей степени — они занимают должность, которая пожизненна; их зарплаты обеспечивают им полную финансовую независимость от родственников, на каждом своем заседании они вершат судьбы людей; все родственники и знакомые, разумеется, знают об их влиянии, и, наконец, они напрямую влияют на жизнь самого могущественного государства — не так давно именно они решали, кто будет президентом США — Джордж Буш или Альберт

Гор.

Похоже, что те же механизмы продлевают жизнь университетским профессорам. В развитых странах профессор достаточно обеспечен, у него есть большое количество учеников, напрямую зависящих от воли учителя. Он чувствует, что нужен и полезен как студентам, так и вообще научному сообществу. И самое главное, основная деятельность профессора — это то самое обучение молодняка, которое, по идее, должно отличать «полезных» бабушек и дедушек от «бесполезных». Он постоянно окружен студентами или молодыми сотрудниками. Как правило, сильные профессора еще и возглавляют научные лаборатории, сотрудники которых «смотрят ему в рот». Согласитесь, ситуация очень напоминает первобытного дедушку, раз за разом объясняющего молодежи повадки пещерного медведя. Такой дедушка, безусловно, способствует выживанию вида, и поэтому его старение вполне может быть замедлено. Это предположение, кстати, также подтверждается тем, как быстро те же профессора «сгорают» после того, как выходят на пенсию. Когда-нибудь в цивилизованных странах будет отменен пенсионный возраст для творческих людей.

Итак, давайте разберемся по порядку, какие практические рекомендации следуют из того, что мы считаем возможным регулировать скорость старения социопсихологическими способами. Получается, что для того чтобы стареть медленнее, нужно соблюдать 7 принципов для замедления старения.

7 принципов для замедления старения

Завести учеников. Или просто почаще попадать в ситуа-

ции, когда некоторое количество людей получают от вас какую-то важную для них информацию. В этой связи интересная профессия — дирижер оркестра. В принципе, он особенно ничему не учит своих музыкантов. Но а) как правило, музыканты младше его, б) довольно продолжительное время дирижер находится в центре внимания всего оркестра, которым он управляет. В результате дирижеры явно должны жить дольше флейтистов.

Самому себя обеспечивать, причем желательно, чтобы

какая-то доля вашего дохода получалась в результате активной деятельности, а не просто как пенсионные выплаты, поступающие вне зависимости от эффективности вашей работы.

Связанно с п. 2: **чувствовать себя хозяином своей судьбы.**

Заботиться о ком-то, иметь кого-то, кто зависит от вас

(чем больше зависимость — тем лучше), или просто быть нужным кому-то. Интересно, что этим «кто-то» не обязательно должен быть человек. Например, согласно статистике наличие домашнего животного продлевает жизнь его хозяину, перенесшему инфаркт. Также религиозные люди живут дольше атеистов: с одной стороны, большинство религий предполагают периодическое ограничение питания — посты, что полезно. С другой стороны, религия частично решает проблему «нужности» — что бы ни происходило, верующий нужен Богу, а Бог не оставит его в беде.

Как можно дольше сохранять активность. В первую очередь — физическую. Это может даже приобретать вид ритуала — что бы ни происходило в мире, каждое утро с 8 до 9 я выхожу на пробежку (если вам до 60) или активную прогулку (если вам больше 60 или вы просто не любите бегать). Представьте себе первобытного человека — если каждое утро он упорно выходит на охоту, значит, племя берет его с собой. Разумеется, не ради физической силы, а ради той самой «полезности», которую мы пытаемся сымитировать.

Периодически попадать в состояние стресса, но обяза

тельно достаточно оперативно выходить из этого состояния. На этом пункте следует остановиться подробнее. Как описано в разделе 7.6 второй части, организм, угодив в ситуацию, когда требуется мобилизация всех жизненных сил, принимает решение, что временно не может себе позволить такую роскошь, как работу программы старения. К таким стрессам точно относятся голодание, Холодовой шок, тяжелая физическая нагрузка. Как рассказывается все в том же разделе II.7.6, в результате нашу молодость должны продлевать периодические посты (которые предусмотрены, кстати, почти всеми религиями — вряд ли это простая случайность), «моржевание» и занятие спортом (только не в ущерб здоровью — об этом ниже). Можно предположить, что и остальные стрессы, т. е. острые переживания, должны иметь сходное действие. Напомним еще раз, что мы рассматриваем человека в его первобытном состоянии. Впадать в стресс, убегая от пещерного медведя и вступая в драку с соседними племенами, для него было более чем естественно. Неестественно, если такие стрессы прекращаются. Это значит, что данный престарелый индивид находится в полностью комфортных условиях и лоботрясничает. Учить соплеменников чему-либо нет надобности — все же и так комфортно. Так какое значение эта расслабленная особь имеет для эволюции вида *Homo sapiens*? Никакого, а следовательно, программа феноптоза у него будет ускорена, чтобы побыстрее обновить популяцию и не тормозить эволюцию.

Не менее опасным должно быть постоянное пребывание в стрессе. Отвлекаясь от неприятных биохимических последствий такого состояния, тесно связанных с окислительным повреждением клеток, тканей и органов, понятен биологический и эволюционный смысл ускоренной смерти особей, постоянно находящихся в стрессовом состоянии. Что такое стресс? Это неадекватность, несоответствие состояния особи ситуации, в которую она попала. Другими словами — неприспособленность. А именно на отбраковку недостаточно приспособленных особей и направлена движущая сила эволюции — естественный отбор. Смерть, а на самом деле — феноптоз, т.е. по сути самоубийство, вызванное стрессом, — это не что иное, как способ все того же ускорения эволюции, в котором современный человек совершенно не нуждается.

Существует самый простой и достаточно распространенный способ периодически устраивать себе небольшие стрессы, но каждый раз более-менее спокойно выходить из них. Этот способ **— заниматься не самой простой, но любимой и важной работой,** которая периодически подкидывает вам новые непростые задачи, от решения которых кое-что зависит, которые имеют свои дедпайны или какие-то другие неприятные обстоятельства. Важно, чтобы вы периодически успешно решали эти задачи и получали удовольствие от выполненной работы и от того, что вы делаете что-то важное. В этом смысле удовольствие от работы или ощущение сытости после обеда имеют, похоже, один и тот же смысл — зафиксировать, что состояние стресса (будь то погоня за мамонтом или завершение написания книги к дате, установленной редактором издательства) закончилось, и теперь в кровь выбрасываются вещества, вызывающие общее приятное расслабление организма. Еще раз повторим, что просто периодическое введение в кровь таких расслабляющих веществ (а их список известен) скорее сократит жизнь, чем продлит ее. Удовольствие должно быть заслужено именно успешным преодолением стресса. Если же оно получается «на ровном месте», то вы рискуете попасть в категорию «эволюционных бездельников» и ваше старение будет ускорено. Недавно это достаточно спекулятивное соображение получило экспериментальное подтверждение — в июле 2013 года в престижном журнале PNAS была опубликована статья Барбары Фредриксон и соавторов. В этой работе изучались физиологические аспекты получения удовольствия двух типов — гедонического, т.е. связанного с кратковременным, простым получением положительных эмоций, и эвдемо-нического, получаемого от служения каким-то большим целям, обретению

смысла собственной жизни, осознания собственной нужности для чего-то большего. Оказалось, что реакция иммунной системы организма в случаях гедонизма или эвдемонизма совершенно разная. В первом случае краткосрочное простое удовольствие оказывает негативное действие на иммунитет, провоцирует воспаление и снижает выработку антител. То есть скорее напоминает стресс, чем разрешение стрессовой ситуации. Получение же «истинного» удовольствия от работы, служения высшим целям и т.д., наоборот, обладает мягким противовоспалительным действием и стимулирует выработку антител. Заметим, что, по всем признакам, иммунная система играет важнейшую роль в процессе феноптоза. Так, старение организма начинается с ослабления иммунитета, иммунная система убивает нас в случаях острого феноптоза, связанных с системным воспалением и т.п.

Наша книга преследует несколько целей, но самая главная из них — заронить сомнение. Заставить задуматься о том, что старость не есть неизбежность, что, может быть, у всех есть шанс гораздо дольше оставаться молодыми и жить, несмотря на то что это не было предусмотрено природой. Мы привели достаточно аргументов, что такой поворот сюжета вашей жизни вполне возможен и достижим с точки зрения биологии.

Если наши доводы показались вам убедительными, как мы надеемся, вы будете внимательнее следить за новостями с фронта борьбы со старостью. А пока современная фармакология не в состоянии предложить нам реальных средств для продления молодости, каждый может попробовать внести небольшой собственный вклад, попытавшись внимательнее отнестись к собственной жизни и жизни тех, кто ему дорог.

Простой звонок родителям или старшим товарищам с просьбой дать совет в какой-то жизненной ситуации — раньше мы думали, что это лишь вежливость, но, получается, это нечто большее. Дополнительный маленький сигнал «большим биологическим часам» этих самых «старших товарищей», что надо немного притормозить старение — они еще нужны соплеменникам. Увольнение на пенсию заслуженного профессора (зачастую срежиссированное его молодым заместителем) — это вовсе не забота о здоровье уважаемого преподавателя («… вам вредно напрягаться в вашем возрасте, нужно больше отдыхать, езжайте в деревню, на свежий воздух… »), а скорее прямое нанесение ущерба этому здоровью. Это, конечно, еще не покушение на убийство, но что-то в таком роде.

Мы сидим на работе, все у нас более-менее налажено, начальство довольно, скоро на пенсию, а тут предлагают взять в

обучение троих учеников. И зачем нам эти сложности? В нашем-то заслуженном возрасте (63 года)? Они ведь будут постоянно что-то спрашивать, все путать, за ними надо присматривать, а потом еще и конкурировать с нами начнут, когда более-менее выучатся. И оно мне надо? Если не хочешь стареть, то надо!

Разумеется, из любого правила есть исключения. Иногда человек вынужден всю жизнь работать охранником, а его истинное призвание — это реконструкция великих сражений из солдатиков. И все заработанные деньги он откладывал, чтобы, выйдя пораньше на пенсию, полностью отдаться этой своей заветной идее. И получить, в результате страшнейшего напряжения сил и изощреннейших интриг, статус гуру моделирования на солдатиках. В этом случае, конечно же, рекомендация подольше работать неверна. Потому что истинная работа и высшая цель такого энтузиаста — это солдатики. Правда, если все это происходит по-тихому в гараже энтузиаста, тогда замедления старения, скорее всего, не произойдет. Решающее значение имеет факт общения с другими людьми и признания ими вашего авторитета, который потом еще и всю жизнь придется поддерживать (быть «гуру» — это не так просто).

Кстати, есть неожиданное статистическое подтверждение того, что такое состояние «гуру», то есть относительное (но не абсолютное!) высокое положение в любом сообществе, реально продлевает жизнь. Подтверждение пришло, как это часто бывает в геронтологии, из страхового бизнеса, а точнее от актуариев — страхователей жизни. Для них «жизненно» важно уметь предсказать, сколько же проживет их клиент, чтобы правильно рассчитать стоимость страховки. Очень талантливый математик Михаил Богуславский и одновременно одноклассник одного из авторов этой книги работает аналитиком в таком лондонском страховом агентстве. Узнав о нашей работе по продлению жизни, он поделился с нами статистическими данными по предсказанию продолжительности жизни. Его команда проанализировала кучу параметров и выяснила, что у британцев лучше всего предсказывать продолжительность жизни по... почтовому индексу. Вооб-ще-то в Британии очень много чего можно сказать по почтовому индексу человека, потому что там на каждые три дома заводится отдельный индекс. В результате бывают дорогие индексы (престижные кварталы), дешевые, приморские, заводские, университетские и т.п. Исходное предположение аналитиков состояло в том, что обладатели «дорогих» индексов будут жить дольше «дешевых». В принципе, это подтвердилось, но такой уж существенной разницы, интересной для актуариев, не было. Однако дотошные математики продолжили работу и

выяснили, что есть мощнейшая корреляция с продолжительностью жизни у людей, для которых выполняется следующее правило: если его индекс ощутимо «дороже» окружающих. При этом абсолютная стоимость индекса, т.е. жилья, на самом деле особого значения не имела. Владелец небольшого магазинчика в окружении работяг-шахтеров живет так же долго, как миллиардер в окружении не-удачников-миллионеров. Видимо, и тот и другой ощущают себя успешными, чего-то достигшими (гуру — см. выше), и за счет этого программа старения дает им дополнительные шансы принести пользу виду, несколько продлевая жизнь.

На самом деле сформулированные выше соображения совсем не новы. Человечество уже довольно давно чисто эмпирически — то есть опытным путем — пришло к подобным заключениям. И, к сожалению, не слишком часто ими пользуется. Как писал еще Оскар Уайльд: «Чтобы вернуть себе молодость, я готов на все — только не вставать рано, не заниматься гимнастикой и не быть полезным членом общества». Задача этой книги — не агитировать читателя за тот или иной конкретный рецепт долгой молодости, а убедить его в том, что действительно появился шанс жить дольше, и главное — живя дольше, жить гораздо лучше.

Все тот же Оскар Уайльд изрек: «Трагедия старости не в том, что ты стар, а в том, что не молод». Теперь мы понимаем, что теряем молодость не в результате какого-то неизбежного физического или химического закона, а из-за деятельности генетической программы, которую мы унаследовали от наших первобытных предков. Работу программы можно замедлить в ближайшие несколько лет — вставая рано, занимаясь гимнастикой и стараясь быть полезным членом общества, а дальше на помощь всем нам должны прийти митовитаны. Надо помнить, что особенно хорошо они будут работать именно у «полезных бабушек и дедушек».

Задача этой книги — привести научные

ДАННЫЕ О ТОМ, ЧТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ПОЯВИЛСЯ ШАНС ЖИТЬ ДОЛЬШЕ, И ГЛАВНОЕ — ЖИВЯ ДОЛЬШЕ, ЖИТЬ ГОРАЗДО ЛУЧШЕ.

Как однажды заметила незабвенная Фаина Раневская, «старость — это просто свинство. Я считаю, что это невежество Бога, когда он позволяет доживать до старости». Известный российский геронтолог В.Н. Анисимов, путешествуя однажды в соседнем купе с одним из иерархов православной церкви, спросил у него, могут ли быть богоугодными попытки ученых продлить земную человеческую жизнь сверх 120 лет, упомянутых в Библии в качестве предела, отпущенного Богом. Батюшка ответил

буквально следующее: «Если Господь им (ученым) попущает, значит, можно!».

В биологии, как в любой сложной науке, большое значение имеет прецедент. На сегодня прецедентом максимального долголетия среди людей служит Жанна Кальман (Jeanne Calment) — француженка, прожившая 122 года и 165 дней. По-видимому, долгожительство в этом случае было в какой-то мере предопределено генетикой: мать, отец и брат Жанны дожили, соответственно, до 86, 93 и 97 лет. В научной литературе нет указаний на какие-то особенности ее образа жизни. Пожалуй, единственное, что здесь можно упомянуть, так это неувядаемое чувство юмора рекордсменки. Где-то в 90 лет она заключила соглашение со своим стряпчим, что тот будет ее бесплатно обслуживать, а она в ответ завещает ему свою парижскую квартиру. После этого он прожил еще 15 лет и умер в 75, когда Жанне было 105. В течение оставшихся ее 17 лет Жанна не уставала рассказывать любым подвернувшимся под руку слушателям, как ловко она надула стряпчего.

Даже в таких странах, как Япония, где средняя продолжительность жизни наибольшая и превышает уже 80 лет, еще есть огромный 40-летний резерв долголетия, если ориентироваться на рекорд Жанны Кальман. Этот резерв оказывается еще намного больше, если в качестве ориентира использовать продолжительность жизни нестареющих животных, прежде всего млекопитающих, таких, например, как киты, доживающие по меньшей мере до 200 лет. Вообще, весьма знаменателен сам факт, что есть живые существа, принадлежащие к тому же классу, что и человек, но не допускающие, выражаясь языком Раневской, «такого свинства, как старость». Это еще один довод в пользу оптимистов, которые считают старение необязательным атрибутом человеческой жизни, искренне верят в жизнь без старости и работают, чтобы приблизить такую возможность. А там, кто знает, может быть, прав был один из пионеров геронтологии, Алекс Комфорт, утверждавший, что если бы человек в течение всей своей жизни сохранял такую же сопротивляемость заболеваниям, как в возрасте до десяти лет, тогда по крайней мере половина человечества могла бы жить лет до семисот.

ЧАСТЬ И
НАУЧНОЕ
ОБОСНОВАНИЕ
ПРОДЛЕНИЯ

молодости

Многолетнее изучение голых землекопов в неволе доказало, что эти животные не стареют: вероятность смерти этих грызунов очень низка и не зависит от их возраста.

Предисловие к части II

Авторы этой части книги сочтут свою цель достигнутой, если вы, уважаемый читатель, закрыв последнюю страницу, расстанетесь с одним из своих давних заблуждений. Это расставание будет радостным: вы поймете, что напрасно считали унизительное состояние, называемое старостью, неизбежным результатом долгой жизни. Мы попытаемся убедить вас научными фактами, что жизнь без старости не только возможна теоретически, но и вполне реальна — так живут представители определенных видов живых существ, населяющих землю, включая некоторых млекопитающих. Мы расскажем вам о первых удачных попытках биологов затормозить или даже вовсе отменить старение у тех видов, где оно, как и у нас с вами, к сожалению, происходит. А еще мы постараемся объяснить, откуда взялась старость и почему для человека она — древний, унаследованный от животных признак, ставший бессмысленным, вредным атавизмом и потому приговоренный к отмене всем ходом развития современной биологии и медицины. Мы полагаем, что такая отмена не за горами, и каждый день трудимся в лаборатории чтобы приблизить этот срок, согласно девизу немецкого естествоиспытателя Эрнеста Геккеля «Impavide progrediamur!» (без колебаний идем вперед!).

Мы сразу должны предупредить, что наша точка зрения далеко не общепринята в научных кругах, и поэтому ее не следует просто так брать на веру. Лучше попытайтесь разобраться в сути дела, чтобы потом самостоятельно принять осмысленное решение.

Вот почему мы решили написать свой труд в особом формате. Первая его часть посвящена сути предположения о возможности жизни без старости. Это научно-популярная книга, рассчитанная на человека без специального биологического или медицинского образования. Вторая часть — научное обоснование, к чтению которой мы сейчас вас приглашаем, — исследование со всеми его атрибутами: ссылками на специальную литературу, графиками,

таблицами экспериментальных данных и т.д. (часть из них см. электронную версию книги www.vitascope.ru).

Мы приносим извинения за некоторые повторы: ряд наиболее важных фактов описаны как в первой, так и во второй части книги. Дело в том, что каждая из двух частей представляет собой самостоятельную конструкцию и части эти рассчитаны на разных по степени осведомленности читателей. Каждая из конструкций просто рухнула бы, будучи лишенной определенных «несущих» деталей.

ГЛАВА 11.1

Отмена старения: история вопроса

II.1.1. Должен ли всегда побеждать сильнейший

Разница между старой телегой и старой лошадью слишком разительна, чтобы можно было рассматривать «изнашивание» в качестве универсальной причины старения.

А. Комфорт

Любое научное исследование принято начинать с истории вопроса. Давайте и мы последуем этому хорошему правилу. Китайский философ Вей По-Янг (II век нашей эры) считается первым, кто выдвинул идею «философского камня» — субстанции, делающей золото из железа и предотвращающей старение человека. Не так давно физики практически решили первую задачу, сделав золото из неблагородного метала (ртути) путем ядерного синтеза. И хотя искусственное золото оказалось много дороже естественного, нельзя не отдать должное величию человеческо-

го разума, решившего задачу, столько веков будоражившую воображение людей. Что же до второй задачи, биологи задержались с ее решением. Вопрос о рыночной цене здесь не стоит, ибо не корысти ради возникла цель избавить род людской от такого страшного бича, как старческое одряхление. И вот в самое последнее время здесь также забрезжила надежда.

Многочисленные гипотезы о природе старения можно разделить на две группы. Одна из них постулирует, что старение есть неизбежный результат изнашивания, а затем и поломки такой сложной системы, как живой организм. Если это верно, нам остается только описать данный процесс и по возможности гуманно обставить наш медленный, но неизбежный путь на кладбище.

Согласно другой точке зрения старение вызывается

специальной программой, изобретенной биологической эволюцией для собственного ускорения. Человек более не заинтересован в своей эволюции. Он перестал приспосабливаться к внешним условиям, стремясь сам приспособить их для своих нужд. Когда ему потребовалось взлететь, он изобрел самолет, а не стал ждать, пока за спиной вырастут крылья. Поэтому применительно к человеку старение как облегчающая эволюцию программа есть вредный атавизм, подлежащий отмене. Не так давно биологи научились отменять запрограммированную смерть клетки. Так почему же не сделать это применительно к запрограммированной смерти организма, если старение является одним из феноменов такого рода?

На сегодня спор между сторонниками стохастической концепции старения (пессимисты) и оптимистами, считающими, что старение запрограммировано и, стало быть, может быть отменено, еще не закончен. Каждая из сторон приводит свои аргументы, причем пессимистов — все еще огромное большинство. Однако чем дальше, тем сильнее чаша весов склоняется в пользу оптимистов. Уже ясно, что кому-то необходимо пройти этот путь и, не дожидаясь окончательного вердикта, попытаться отменить программу старения, если она действительно есть.

Один из корифеев геронтологии XX века А. Комфорт как-то заметил, что трудно поверить, чтобы лошадь и телега старели одинаково (см. эпиграф к этому разделу). Так почему же геронтологи до сих пор, как правило, не разделяют мнение о том, что старение запрограммировано?

Доминирование «пессимистов» началось с Чарльза Дарвина, провозгласившего, что естественный отбор индивидов есть основа биологической эволюции. В рамках этой парадигмы старение как признак, очевидно контрпродуктивный для организма, не могло быть отобрано в результате борьбы за существование. Но вот как определил философ Артур Шопенгауэр роль индивида в эволюции в 1818 г., т.е. в додарвиновский период развития биологии: «Особь гибнет не только вследствие самых незначительных случайностей, действующих тысячами разных способов, но еще и самой ее природой предназначена смерти с того момента, когда индивид уже сослужил свою службу, необходимую для поддержания вида». А вот что писал Альфред Рассел Уоллес (вошедший в историю тем, что одновременно с Дарвином сформулировал идею естественного отбора) в одном из своих писем на рубеже 60-х и 70-х годов XIX века: «Родители, произведя достаточное количество потомства, становятся помехой для этого потомства, конкурируя с ним за пищу.

Естественный отбор выбраковывает родителей и во многих случаях дает преимущество тем расам, представители которых умирают почти сразу же после того, как произвели потомство». Позднее (в 1881 г.) этот же принцип был независимо выдвинут и детально развит другим великим биологом — Августом Вейсманом: «Отработанные индивиды не только бесполезны, но даже и вредны, занимая место тех, кто дееспособны... Я *рассматриваю смерть не как первичную необходимость, но как нечто приобретенное вторично в качестве адаптации»* (курсив наш).

Вейсман был немедленно обвинен современниками в антидарвинизме, хотя сам Дарвин прекрасно отдавал себе отчет в ограниченности своей гипотезы о том, что эволюция происходит только в тех направлениях, которые благоприятны для индивида. «Не подлежит сомнению, — писал Дарвин в своей второй знаменитой книге «Происхождение человека», — что сообщество организмов, включающее много членов, всегда готовых прийти на помощь друг другу и пожертвовать собой ради общего дела, одержит победу над большинством других сообществ, и это будет естественным отбором».

Однако дарвиновский принцип «Все ради индивида, и пусть победит сильнейший!» был слишком привлекателен в эпоху расцвета частного предпринимательства, чтобы обращать внимание на предостережение его автора, а слово «антидарвинист» было для биолога синонимом крайнего реакционера, если не вообще мракобеса. А тут еще нобелевский лауреат П.Б. Ме-давар, иммунолог и в общем-то совсем не специалист по эволюции, выступил с заявлением, что старение, даже если оно полезно для популяции, в *принципе* не могло быть изобретено эволюционным процессом. Медавар утверждал, что в природных условиях подавляющее большинство организмов умирает еще до того, как они постарели. Сегодня ошибочность этого утверждения уже совершенно очевидна. Старение начинается задолго до того, как оно может стать непосредственным поводом для смерти индивида. В то же время оно опосредованно способствует этой смерти. Так, прогрессирующее с возрастом ослабление организма безусловно повышает вероятность его смерти при атаке хищниками, патогенами и т.п. Недавно А. Лой-сон с коллегами и независимо Р. Бондурянский и К. Брассил прямо показали, что в естественных условиях как долгоживущие млекопитающие, так и короткоживущие насекомые страдают от старения. Такой результат неудивителен, если учесть, что, например, снижение с возрастом мышечной силы начинается сравнительно рано — в

период завершения роста организма, а старение иммунной системы — еще раньше (у человека — между 10 и 15 годами жизни). По данным Р. Риклефта и Дж. Миттельдорфа, анализ скелетов млекопитающих и птиц различных видов, найденных после их смерти в условиях дикой природы, позволяет заключить, что процент умерших животных с признаками старения варьируется от 10% у кроликов и белок до 80% у соболей и 90% у самок лебедей.

II.1.2. Самоубийство клеток многоклеточных организмов: апоптоз

Однако переломным моментом в отношении к старению как программе стали не эти исследования, а прямое доказательство того, что смерть в принципе может быть запрограммирована в геноме живого существа. В этом открытии решающую роль сыграли работы клеточных биологов по запрограммированной гибели клеток многоклеточных организмов. В 1972 г. появилась знаменитая работа Дж. Ф. Керра и сотрудников, использовавших для этого явления термин «апоптоз» (в английской транскрипции «apoptosis»). Слово «апоптоз» заимствовано у древнеримского ученого и врача Клавдия Галена [3]. Он обратил внимание на то, что сломанная ветка уходит в зиму, не сбросив листья, которые жухнут, но не опадают. Поэтому листопад — это активный процесс, а не пассивная гибель листьев от холода, как считалось до Галена. Работами многих авторов конца XX века было установлено, что апоптоз — чрезвычайно широко распространенное явление у всех классов многоклеточных (подробнее см. электронную версию). Апофеозом этих исследований стало обнаружение у червячка *Caenorhabditis elegans* специальных генов, кодирующих белки, необходимые для апоптоза. Упомянутый червячок — любимый объект биологов, так как он прозрачен и состоит всего из около 1000 клеток. Судьбу каждой клетки удается проследить, наблюдая в световой микроскоп за развитием этого миниатюрного (около 1 мм в длину) существа. Так вот, оказалось, что на известных стадиях развития происходит не только увеличение количества размножающихся делением клеток, но и уменьшение этого количества вследствие апоптоза (в общей сложности в апоптоз уходит 60 клеток). Неудивительно, что гены апоптоза оказались среди генов индивидуального развития (онтогенеза) червяка. Так были открыты первые гены смерти (авторы этих работ Х.Р. Хорвиц, Дж. Э. Салстон и С. Бреннер были удостоены

Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2002 г.).

Что может быть вреднее для живой клетки, чем смерть? И тем не менее эволюция создала целую систему белков, активация которых ведет к гибели клетки. Так может быть и смерть от старости запрограммирована? На этот вопрос «пессимисты» отвечают однозначно: одно дело клетки многоклеточного организма и совсем другое — сам организм. Если в процессе онтогенеза какие-то клетки оказались, как у того червяка, лишними, их надо убрать, для чего и придумала эволюция апоптозный механизм, когда ненужная клетка сама кончает счеты с жизнью.

Однако апоптоз учавствует не только в онтогенезе многоклеточных. Как уже отмечалось в части I, любые клетки организма, чтобы продолжать жить, должны непрерывно получать извне сигнал: «Живи дальше!» Без такого сигнала они быстро уходят в апоптоз.

Итак, в геноме любой клетки многоклеточного организма закодирован механизм ее самоубийства. Этот механизм включается в ситуациях, когда клетка становится ненужной или даже вредной для организма.

II.1.3. Запрограммированная смерть одноклеточных

Если апоптоз — изобретение многоклеточных, как думают «пессимисты», то существа, состоящие всего из одной клетки, должны быть лишены «генов смерти» и всего механизма клеточного самоубийства. К сожалению для «пессимистов», такое предположение оказалось ошибочным.

В части I мы уже отмечали, что механизм самоубийства был обнаружен у дрожжей — одноклеточных представителей царства грибов. Один из видов дрожжей, *Saccharomyces cerevisiae,* — излюбленный объект клеточных биологов и генетиков. Именно на этом организме было сделано следующее важное открытие.

Пока дрожжам хорошо, они размножаются вегетативно, т.е. простым делением. Это не означает однако, что у дрожжей нет полов. *S. cerevisiae* двуполы, полы обозначаются буквами *а* и *альфа.* Ухудшение внешних условий служит сигналом к переходу на половое размножение. Как и многие другие существа, обладающие половым диморфизмом, дрожжи вырабатывают феромоны — особые вещества, привлекающие особи противоположного пола. У S.

cerevisiae феромонами служат два коротких пептида, один из которых выделяется клетками типа а, чтобы привлечь клетки типа

альфа, а другой — клетками *альфа* для привлечения клеток типа а. Известно было, что избыток феромонов, образуемых клетками а, добавленный к клеткам *альфа,* убивает последние, а феромон из клеток *альфа* делает то же самое, но только с клетками а, т.е. вторая («убийственная») функция феромона сохраняет абсолютную специфичность к половому партнеру. Как показал Ф.Ф. Северин (работа была начата им в лаборатории А. Хаймана в Германии и завершена в нашей группе), механизм гибели дрожжей от феромонов похож на апоптоз клеток многоклеточных.

Биологический смысл убийства полового партнера у дрожжей с помощью феромона мог бы состоять в очистке популяции от клеток-«неудачников», склеившихся каким-то образом, не подходящим для передачи ДНК от клетки-донора к клетке-реципиенту. Выполнению «убийственной» функции феромона должно способствовать его длительное выделение в узкую щель между половыми партнерами. Дальнейшая жизнь «неудачников» привела бы их к вегетативному размножению в условиях, когда потребовалось размножение половое с его обменом генетической информацией двух организмов-партнеров.

Помимо одноклеточных эукариот существует огромный мир микроорганизмов, также одноклеточных, но устроенных гораздо проще. Это прокариоты: бактерии и археи, т. е. мелкие клетки без ядра, митохондрий и других органелл. У данных форм жизни описаны многочисленные случаи самоликвидации, но их механизмы отличаются от таковых у эукариот. В части I мы уже рассмотрели систему типа «долгоживущий токсин — короткоживущий антитоксин». Существенно, что не только нехватка аминокислот, но и субстратов дыхания и кислорода, появление в среде поллютан-тов — ингибиторов транскрипции, трансляции или энергетического обмена и другие неблагоприятные факторы, тормозящие биосинтез белков, могут включать систему «токсин-антитоксин» как последнюю линию защиты бактериальной популяции от полного вымирания. По мнению Лейна, массовая гибель водных микроорганизмов при появлении в водоеме вирусов может иметь тот же смысл, имея в виду тактику «выжженной земли» как способ блокировать наступление страшного врага — инфекции.

У бактерий описана особая сигнальная система, вызывающая ряд ˆ событий в ответ на повреждение ДНК. Сначала — стимуляция репа- * рации ДНК, затем (если это оказывается недостаточным) — блокада £ размножения и, наконец, при еще большей степени повреждения — ак- < тивный лизис бактериальной стенки, ведущий к гибели клетки. Такой в общем-то беспощадный принцип позволяет предотвратить утрату

генетического наследия вида из-за ошибок, вкравшихся в биологический текст при его сохранении и многократном воспроизведении. Как пишет К. Льюис, «вполне возможно, что основная опасность, подстерегающая одноклеточные организмы, — это не конкуренция, патогены S или истощение питательных материалов, а их собственный клон, прев- 2 ратившийся в группу «безнадежных монстров», способных вызвать смерть всей популяции». Чтобы избежать этой опасности, бактерия с поврежденной ДНК кончает с собой задолго до того, как геном до такой степени испортится, что синтез белков полностью прекратится.

o;

c;

d

Итак, программы гибели, открытые первоначально в клетках многоклеточных существ, есть и у одноклеточных. Поскольку в случае одноклеточного понятия «клетка» и «организм» совпадают, можно утверждать, что запрограммированная смерть организма записана в геноме по меньшей мере у одноклеточных.

«Но ведь совершенно очевидно, — говорят в этом месте «пессимисты», — что для индивида нет ничего хуже, чем умереть! Как же такой вредный признак, максимально контрпродуктивный для индивида — его носителя, не был выбракован естественным отбором?»

К сожалению, сегодня мы еще не можем прямо ответить на этот каверзнейший вопрос, хотя у нас есть определенные соображения по данному поводу (см. ниже, раздел 11.4.1). Но каким бы он ни был, уже сейчас нельзя отрицать очевидный факт существования программ смерти одноклеточных. А если это так, то почему программа старения не может быть частным случаем явлений такого типа, эдаким медленным самоубийством? Кстати, у одноклеточных эукариот, а именно у *S.cerevisiae,* на которых была открыта смертоносная программа, включаемая феромонами, описано так называемое репликативное старение: дрожжевая клетка, делясь, может дать почку, дающую затем дочернюю клетку, примерно 30 раз, после чего детородная функция исчезает (совсем как у стареющих высших животных, достигших состояния менопаузы). Но, может быть, старение запрограммировано только у одноклеточных организмов, продолжительность жизни которых измеряется днями, а у человека и всех прочих ныне живущих многоклеточных такая программа утрачена, и они живут дольше потому, что стареют как-то иначе?

ГЛАВА 11.2

II.2.1. Что такое феноптоз?

Впервой главе мы кратко рассмотрели исторический аспект проблемы старения. Иными словами, как геронтологи дошли до такой жизни, когда их сообщество расколото на оптимистов и пессимистов, причем последние все еще преобладают, но постепенно теряют свои позиции: им приходится признать, что смертоносные программы существуют в геномах живых клеток, включая одноклеточные организмы, а значит, старение в принципе могло быть (по крайней мере, у одноклеточных) одной из числа таких программ.

Для дальнейшего обсуждения удобно ввести термин, обозначающий запрограммированную смерть организма. По аналогии с апоптозом (одним из видов запрограммированной смерти клетки) такую смерть организма можно было бы назвать словом «феноптоз» (термин предложен нашим крупнейшим филологом Михаилом Леоновичем Гаспаровым).

Итак, феноптоз — запрограммированная смерть организма. Как правило, программа смерти закодирована в геноме гибнущего существа и представляет собой цепь биохимических событий, вызывающих в конечном итоге его самоуничтожение. Реже такая смерть наступает в результате поведенческой реакции, закодированной в геноме гибнущего индивида, его сексуального партнера или близкого родственника жертвы.

Примеры феноптоза у одноклеточных мы рассмотрели в предыдущей главе. Теперь нам предстоит разобраться, существует ли это зловещее для индивида явление у более сложных, многоклеточных форм жизни.

II.2.2. Феноптоз у растений: снова гены смерти!

Не может быть никаких сомнений в том, что высшие организмы в том варианте их конструкции, который сегодня дошел до нас, содержат в себе семена смерти.

А. Вейсман

Быстрое старение растений, размножающихся только раз в жизни, служит, пожалуй, наиболее часто описываемым примером феноптоза, биохимический механизм которого в определенной степени уже изучен. Как пишут известный физиолог растений Л.Д. Нуден и его соавторы, «еще до того, как стало многое

известно о биохимии старения [таких растений], оно рассматривалось как внутренне запрограммированный процесс, который специфичен и организован в отношении того, когда, где и как он происходит. Хотя это старение развивается с возрастом, оно не может быть отнесено к процессам пассивного старения, поскольку контролируется внутренними и внешними сигналами и может быть замедлено или ускорено этими сигналами. Напротив, старение как пассивное накопление повреждений, зависящее от времени, лучше всего иллюстрируется постепенным уменьшением жизнеспособности семян при их хранении».

Хорошо известно, что быстрое старение и смерть сои удается предотвратить удалением стручков или созревающих в них бобов. Интересный опыт был поставлен Нуденом и Мюрреем. На стадии созревания бобов авторы удалили у растения все стручки кроме одного. В положенный срок (около 3 месяцев) растение не погибло, оставшись зеленым, но листья на ветке, где был оставлен единственный стручек, пожелтели и пожухли. Гибель этих листьев не удалось предотвратить, убив флоэму струей горячего пара, направленной на ветку между листьями и стручком. Пар должен был предотвратить транспорт веществ из листьев в стручок через живую ткань флоэмы, но не из стручка к листьям через ксилему, уже омертвевшую у взрослого растения. Это доказывает, что старение сои индуцируется стручками, генерирующими какой-то смертоносный сигнал или образующими ядовитое вещество, убивающее листья. Подобное наблюдение противоречит утверждению Кирквуда и Мелова, недавно опубликовавших статью о невозможности, по их мнению, существования программы старения: «Нет каких-либо указаний, пишут авторы, что организмы, способные к размножению только раз в жизни, *активно* разрушаются после завершения процесса размножения».

Есть основания полагать, что важную роль во включении процесса старения листьев сои играет фитогормон абсцизо-вая (в переводе «листопадная») кислота. Наномолярные концентрации этой органической кислоты регулируют экспрессию ферментов, образующих или разрушающих активные формы кислорода (АФК) в листьях растения. Известно, что старение растений сопровождается резким повышением в них уровня АФК.

Старение сои — сравнительно быстрый процесс, занимающий примерно 10 дней при максимальном времени жизни этого растения, равном 90 дней. Своевременное удаление созревающих стручков многократно увеличивает продолжительность жизни сои. Подобный феномен описан и для других однократно размножающихся высших растений, включая резушку *(Arabidopsis*

thaliana), классическую растительную модель биохимиков, генетиков и геронтологов. Именно на этом объекте З. Мельцеру и сотрудникам, бельгийским биологам из Гента, удалось прямо опровергнуть еще один тезис уже упомянутой статьи Кирквуда и Мелова: «Среди многих генетических мутаций, влияющих на продолжительность жизни, иногда значительно увеличивающих эту продолжительность, еще не было найдено ни одной, которая полностью прекращала бы старение». Как сообщили Мельцер и коллеги в недавно опубликованных статьях, мутации в двух (из более чем 20 ООО) генов *A.thaliana,* а именно в части *soc1* и *full,* имеют следствием переключение растения с полового на вегетативное размножение. Мутант зацветает с большим запозданием, с гораздо меньшим количеством цветков и семян и в то же время полностью утрачивает быстрое старение, вызываемое этими семенами. Продолжительность жизни организма (обычно менее трех месяцев) многократно увеличивается (по крайней мере до 18 месяцев). У растения появляется камбий, вторичный рост, одеревеневший ствол и множество корневищ. Из мелкой травы резушка становится кустарником с большими мясистыми листьями. Цветковая меристема в основном трансформируется в вегетативную.

Авторы полагают, что современная *A. thaliana* исходно возникла как вегетативно размножающееся многолетнее растение, первоначально конкурировавшее с другими кустами и деревьями, и лишь затем в процессе эволюции стало травой (как это случилось с хвощами и папоротниками). Такой переход сопровождался появлением полового размножения, завершающегося образованием многочисленных очень мелких семян, легко разносимых ветром на большие расстояния. Семена быстро прорастают и, попав в открытую почву, дают побеги мелкой травы, которая растет, не конкурируя с другими растениями, еще не успевшими вырасти на этой почве.

Современная резушка — короткоживущий организм, убиваемый своими собственными семенами. Ранняя смерть ускоряет смену поколений, а стало быть, и эволюцию *A. thaliana.* Другое обстоятельство, также ускоряющее эволюцию, состоит в том, что резушка — *однократно* размножающееся существо, так что новая порция семян будет заведомо образована *другим* индивидом, а это повышает разнообразие потомства и, стало быть, увеличит вероятность появления новых признаков. В ту же сторону (ускорения эволюции) влияет сама смена вегетативного размножения на половое, где геном потомства — всегда гибрид геномов двух родителей. Не случайно переход к половому размножению у дрожжей есть одна из реакций на ухудшение

условий среды, а значит, и попытка найти новые признаки, могущие помочь выжить в изменившейся обстановке. По-видимому, трансформация резушки из вегетативно раз-

множающегося растения в цветковое произошло сравнительно недавно, так что древняя (вегетативная) программа жизни еще сохранилась в ее геноме в качестве резервной. Краткая жизнь *A. thaliana* может дать этому виду еще одно преимущество. Эта трава появляется в открытой почве и умирает так быстро, что другие растения просто не успевают достаточно развиться, чтобы конкурировать с резушкой. Поэтому она проводит всю свою короткую жизнь и дает семена в сравнительно комфортных условиях. Поразительно, что случай с *A. thaliana* буквально подтверждает мысль первого исследователя старения как программы Августа Вейсмана о том, что высокоорганизованные существа «носят в себе семена смерти» (см. эпиграф к этому разделу).

A. thaliana может рассматриваться в качестве прецедента, когда инактивация нескольких генов полностью предотвращает быстрое старение, влекущее за собой смерть. При этом резушка вряд ли какое-то редчайшее исключение. Мельцер и соавторы пишут: «... среди покрытосеменных растений способ жизни как многолетнего дерева мог предшествовать эволюции такого растения в однолетнюю траву, причем подобные трансформации происходили неоднократно и независимо друг от друга. И наоборот, однолетние травы, также многократно, эволюционировали в многолетние деревья. Например, различные виды однолетних трав, таких как *Sonchus* и *Echium,* на изолированных островах эволюционировали в древовидные многолетние растения из их континентальных однолеток».

Среди многолетних растений есть примеры организмов, многие годы размножающихся вегетативно, затем переключающихся на половое размножение и гибнущих после созревания семян. Как уже упоминалось в разделе 1.2.2, ряд видов бамбука имеет фиксированную продолжительность жизни, определяе

те

мую сроком цветения. Агава и мадагаскарская пальма *Ravenala madagascariensis,* зацветающие соответственно на десятый и сотый год, гибнут тотчас вслед за созреванием семян. Еще дольше живет растение *Puya reimodii* в Андах: после 150 лет вегетативного размножения она зацветает и вскоре гибнет. Однако даже этому долгожителю далеко до лишайников, найденных в Антарктиде и на Аляске: их возраст более 10 тыс. лет, а максимальная продолжительность вегетативной жизни

даже неизвестна.

II.2.3. Феноптоз у термитов и цикад

Мой конек вороной,
Передай дорогой,
Что я честно погиб за рабочих!
Н.Кооль

«В бой идут одни старики». Статья, опубликованная 27 июня 2012 года в журнале Science Робертом Ханусом и его чешскими коллегами-био- . логами, называлась *«Взрывающийся рюкзак старых термитов»*. Известно, что эти общественные насекомые разделены на касты: царица и ее с; мужья обеспечивают размножение многочисленной семьи, крупные солдаты защищают семью от врагов, а мелкие рабочие разгрызают дре- н весину, которая служит пищей для термитов, культивирующих в своем э- кишечнике особые бактерии. Эти бактерии-симбионты располагают **о** ферментом целлюлазой, отсутствующей у животных. Целлюлаза рас- **о** щепляет целлюлозу, полимерный углевод, образующий древесину, на > мономеры глюкозы. Жвалы, которыми рабочие грызут древесину, со s временем затупляются, так что производительность работы маленьких ct трудоголиков неуклонно падает. Так вот чехи заметили, что параллель- о. но с затуплением жвал у рабочих на границе грудного отдела и брюшка появляются два темно-синих пятна, размер которых растет пропорци- ■=; онально возрасту насекомого. Когда пятна достигают внушительных ˆ размеров, рабочие меняют профессию и начинают активно участвовать V

в схватках с врагами — другими термитами или питающимися термитами беспозвоночными. При попытке врага схватить тщедушного рабочего «поперек живота» тот внезапно взрывается, распыляя вокруг ядовитую жидкость. Биохимический анализ синих пятен показал, что они содержат один-единственный белок-фермент — фенолоксидазу гемоцианинового типа. Этот фермент катализирует образование какого-то ядовитою взрывчатого соединения из безобидного вещества-предшественника, вырабатываемого в слюнных железах рабочего. Железы надежно отделены от пазух с синим ферментом, так что взрывоопасная смесь образуется только при повреждении врагом тканей атакуемого им рабочего. В результате гибнут оба: враг и жертва.

...У людей одиноких или живущих в крайней бедности принято откладывать деньги на собственные похороны. Термит-

рабочий всю жизнь откладывает синий фермент, чтобы умереть героем, отдав жизнь за родной термитник.

Ряд других случаев феноптоза беспозвоночных описан в части I, раздел 2.3. Здесь мы позволим себе привести еще только один такой пример, а именно жизненный цикл цикады. Вот как он описан в книге Дж. Миттельдорфа «Гены самоубийства». Личинка цикады живет в почве годами (некоторые виды до *семнадцати* лет), после чего превращается во взрослую форму (имаго), спаривается с половым партнером и умирает (самец вскоре после роения, а самка — спустя некоторое время после откладывания яиц). Причиной смерти служит острый феноптоз из-за внезапного обезвоживания организма насекомого. Такой *modus vivendi* имеет глубокий биологический смысл, безусловно, выработанный многими тысячами лет эволюции. Если бы цикады выживали после спаривания и размножались многократно, они, с одной стороны, уничтожили бы растения, служащие им пищей, а с другой стороны, способствовали бы размножению птиц, которые любят лакомиться этими крупными беспозвоночными. Ни того, ни другого не происходит, если роение цикад случается всего раз в 17 лет.

II.2.4. Печальный конец сумчатой мыши

Звериный царь собрал Большой Хурал.
Голосовали очно и заочно.
Бесспорную победу одержал
Блок позвоночных и беспозвоночных
В. Агол

Не только беспозвоночные, но и позвоночные также демонстрируют примеры острого феноптоза, связанные с размножением.

Самоубийством кончают свой жизненный путь самцы австралийской сумчатой мыши (рис. 2, стр. 35). Их убивает программа, запускаемая собственным феромоном, который первоначально использовался ими для привлечения самки. Феромон рецептиру-ется вомероназальным органом самца. Возникающий при этом сигнал при длительном воздействии каким-то образом блокирует контрольные функции гиппокампа в отношении гипоталамуса. В результате наступает сильнейший стресс из-за повышенной продукции кортикостероидов, адреналина и норадреналина и, как следствие, нарушение солевого обмена, ведущее к острой почечной недостаточности. Интересно, что и дрожжи и сумчатые мыши используют феромон

в качестве феноптозного сигнала, хотя биохимические последствия этого сигнала совершенно разные у этих организмов. Описаны однократно размножающиеся виды среди некоторых земноводных и пресмыкающихся и у многих рыб.

Все примеры, перечисленные в этом разделе, можно отнести к такому способу ускорить эволюцию, как увеличение разнообразия потомства. Это разнообразие будет больше, если отцом или матерью можно стать только один раз (мы уже отмечали это обстоятельство, объясняя, почему существуют однократно размножающиеся растения).

Описанное выше быстрое запрограммированное старение однолетних растений можно сравнить с прогерией (ускоренным старением) тихоокеанского лосося. Перед нерестом эта рыба превращается в горбушу — нелепое горбатое существо со ртом, не пригодным для поглощения пищи. Горбуша погибнет вскоре после нереста. Гибель лосося напоминает ускоренное кино, где прокручивается за пару недель вся программа старения, начиная с падения иммунитета и кончая жестоким остеопорозом в костях, саркопенией скелетных мышц, утончением кожи и появлением раковых опухолей. Зоологи долгое время полагали, что ускоренное старение лосося есть следствие тяжелой работы, совершенной им, когда он плывет против течения реки к ее истокам, преодолевая порой расстояния в тысячу километров. Это предположение рухнуло, когда выяснилось, что превращение в горбушу наблюдается даже тогда, когда место нереста соединяется с океаном протокой длиной всего в несколько сот метров. Сигналом к включению программы прогерии служит, по-видимому, переход рыбы из морской воды в пресную. С. Остад считает, что прогерия лосося и медленное старение высших позвоночных имеют совершенно разную природу: ускоренное старение есть программа, а медленное — результат накопления ошибок. Этому объяснению противоречит отмеченная выше общность многих признаков двух типов старения. Т. Мальдонадо и сотрудники обнаружили в мозгу горбуши пептиды амилойдных бляшек, которые возникают с возрастом у людей, страдающих болезнью Альцгеймера.

Старение и феноптоз у высших животных

II.3.1. Зубастый карпик: жизнь коротка, но надо успеть постареть

Замечательный результат был получен при изучении

старения различных видов мелкой африканской рыбки — зубастого карпика рода *Nothobranchius*. Оказалось, что продолжительность жизни отдельных видов этого рода варьирует в пять раз в зависимости от того, где обитает данный вид в дикой природе. Так, *N. furzeri* из пересыхающих водоемов в Зимбабве живет всего 3 месяца, что соответствует периоду дождей в этой стране. *N. rachovii* и *N. kuhntae* из Мозамбика, где выпадает вчетверо больше осадков, живут 9,5 месяца, а *N. guentheri* из Занзибара (влажный климат с двумя дождливыми сезонами) — более

16 месяцев. У рыбок самого короткоживущего вида *N. furzeri* рост и половое созревание завершаются за месяц, после чего самки многократно нерестятся в течение оставшихся двух месяцев, пока водоем не пересохнет. Из икры, благополучно пережившей засуху, на следующий год вылупятся мальки. Поразительно, что за два последних месяца жизни рыбка успевает состариться, демонстрируя весь набор старческих признаков (уменьшение подвижности, потеря «исследовательского» поведения в открытом пространстве, горбатость и другие проявления остеопороза, накопление липофузциновых гранул в печени, резкое увеличение (3-галактозидазной активности в фибробластах кожи и т.д.).

У дольше живущих видов того же рода завершение роста и половое созревание наступают гораздо позднее. Соответственно, позже появляются и биомаркеры старения. Существенно, что указанные различия сохраняются при аквариумном содержании животных, т.е. они предопределены генетически и уже не зависят от сиюминутных условий существования. Создается впечатление, что рыбки короткоживущего вида стремятся успеть постареть за тот короткий период жизни, который им отпущен на воле. Важно также, что программа старения имеет сходные проявления у самых отдаленных видов позвоночных — от рыб до человека. Этот консерватизм — безусловное свидетельство древности данной программы.

II.3.2. Самопожертвование и взаимопомощь

А В. Марков начал одно из своих выступлений с описания ■ поведения чайки, заметившей, что рыбаки вытащили сеть с богатым уловом. Вместо того чтобы наброситься на лакомство, птица немедленно поднимает громкий крик, тут же собирающий возле сети всю птичью стаю. Животное рискует частью своего обеда, который вполне может достаться сородичам, тем самым

стремясь этих сородичей подкормить. Зоологам и охотникам хорошо известны многочисленные случаи, когда самка, рискуя жизнью, уводит хищника от своего малолетнего потомства. В случае неудачи гибель самки, безусловно, можно рассматривать как случай феноптоза в результате реализации определенной поведенческой программы, записанной в генах животного.

По-видимому, подобные механизмы противоэпидемиологической защи- о ты действуют и у животных. Интересен случай септического шока. Этот £ смертельный синдром вызывается так называемым эндотоксином грам- * отрицательных бактерий. Эндотоксин — липополисахарид (ЛПС) внешнего слоя клеточной стенки таких бактерий. Вещества данного класса у животных просто не существует, так что его появление в кровяном ру- г еле означает попадание туда бактерий. ЛПС узнается одним из белков крови, который его связывает. Комплекс этого белка с ЛПС в свою очередь узнается специальным белком-рецептором клеток эндотелия кро- * веносных сосудов. Тройной комплекс «ЛПС + белок крови + рецептор» ск активирует цепь событий, приводящих к воспалению и апоптозу. На ш первых порах все это выглядит как борьба макро- и микроорганизмов. < Поражает, однако, что роль микроба в такой борьбе абсолютно пассивна: бактерия не выделяет ЛПС в среду, он освобождается только в результате распада стенки бактерии, гибнущей под воздействием определенных факторов макроорганизма (этим ЛПС принципиально отличается от экзотоксинов — химического оружия бактерий, выбрасываемого наружу живой бактериальной клеткой для ее борьбы с макроорганизмом).

ем
d
m
o
o
н
>
л
S
ш

концентрации ЛПС в крови процессы воспаления и апоптоза нарастают ˆ как снежный ком и, никак не сдерживаемые макроорганизмом, вызыва

ют его быструю смерть.

Трудно удержаться от аналогии с бактерией, заразившейся бактериофагом и по существу покончившей с собой, чтобы не

стать рассадником инфекции. Если бактерий в кровотоке мало, то каскад событий, запускаемых ЛПС, ведет к ликвидации инфекции (это достигается прежде всего за счет активации воспалительной системы) и выздоровлению. Если же организм не может справиться с инфекцией, тот же ЛПС становится его убийцей, фактором, вызывающим феноптоз. Стандартное объяснение септического шока тем, что организму не удается контролировать развязанные им реакции, неубедительно. В организме есть, например, система сжигания практически всех имеющихся в нем веществ посредством окислительных ферментов митохондрий, которые, выйдя из-под контроля, могли бы уничтожить нас с вами за считаные минуты, но никто и никогда не наблюдал подобной смерти. Логичнее предположить, что высшие существа следуют в этом случае принципу, изобретенному еще прокариотами: заразился — постарайся не допустить размножения патогена, а если это не удается — самоликвидируйся.

Не исключено, что смерть от рака также запрограммирована, имея своей целью очистку популяции от особей, допустивших накопление слишком многих ошибок в ДНК своих яйцеклеток или сперматозоидов. В противном случае эти ошибки могли бы привести к появлению в потомстве тех безнадежных монстров, о которых пишет Льюис применительно к бактериям. Идея о том, что рак может быть тем способом, каким популяция стремиться избавиться от особей с повышенным мутационным грузом, была высказана С.С. Соммером в 1994 году и затем развита В.Н. Манских и А.В. Лихтенштейном.

А старение точно запрограммировано?

II.4.1. Зачем организму вредные признаки

Мир, в котором мы живем, еще можно понять как результат неразберихи и случая. Но если он является результатом сознательно избранной цели, то эта цель, видимо, принадлежит врагу рода человеческого.

Б. Рассел

Среди возражений «пессимистов» есть одно, на которое «оптимисты» до сих пор действительно затрудняются дать окончательный ответ. Это вопрос о том, каким образом программа старения могла быть отобрана естественным отбором, если она контрпродуктивна для индивида.

Как должно быть ясно из изложенного выше, когда речь шла о быстром феноптозе, существует целый ряд контрпродуктивных

программ, которые, несмотря на очевидный вред для организ-

ма, закрепились в геномах живых существ в процессе биологической эволюции. Среди них не только смерть сразу после размножения, но и быстрое старение многих однолетних растений. В последнем случае выявлены гены, необходимые для убийства растений после созревания семян, и идентифицирован один из ядов, используемых как орудие такого убийства — абсцизовая кислота. От всех этих явлений старение животных отличается лишь своим более медленным темпом.

Одна из возможностей, объясняющих отбор контрпродуктивных программ, состоит в том, что они осуществляются *бифункциональными белками,* несущими, наряду с функцией, вредной для организма, также и другую, чрезвычайно полезную функцию, исчезновение которой летально. Так, цитохром *с* участвует в апоптозе, вызванном АФК, которые, по нашему мнению, играют ключевую роль в старении животных. Эту свою контрпродуктивную функцию (участие в процессе старения) цитохром *с* осуществляет, выйдя из митохондрий-в цитозоль и взаимодействуя там с белком Apaf-1. Казалось бы, мутация, инактивирующая ген цитохрома *с,* могла бы предо- щ твратить старение и тем самым дать преимущества мутантному ˆ животному в борьбе за существование. Однако у цитохрома *с* есть £ и другая, «светлая» функция — перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий. Исчезновение цитохрома *с* привело бы к остановке митохондриального дыхания, как если бы животное отравили цианидом.

к
с;
ш
ь
<
н
у
о
о
н
>
ск
с;
d
V
Л
сс

Альтернативная функция обнаружена и у белка Apaf-1. Он

оказался вовлеченным в каскад процессов, обеспечивающих остановку клеточного цикла (т.е. деления клеток) в ответ на повреждение ДНК. £ При этом Apaf-1 перемещается из цитозоля в клеточное ядро, где взаимодействует с чек-пойнт-киназой 1. Следующий фермент все в том же апоптозном каскаде, где участвует цитохром *c* и Apaf-1, — ˚ это каспаза 9. Кроме апоптоза, она оказалась необходимой для диф- ˚ ференцировки стволовых клеток в мышечные. Абсцизовая кислота, > вызывающая гибель однолетних растений, — фитогормон, регулирующий целый ряд жизненноважных процессов у растений, таких как d развитие зародыша, размножение, деление клеток и их удлинение, о. защита от стрессов и т.д. Так что не спешите называть это вещество ˆ «смертельным ядом». Как говорил великий Френсис Крик, «биолог с;

у

cl

должен руководствоваться хорошим рабочим правилом, что эволюция гораздо умнее его». По Дж. Миттельдорфу, гены старения могут

быть в значительной степени защищены от мутаций наподобие того, как это произошло с генами, кодирующими ключевые ферменты метаболизма. Другим механизмом, способствующим сохранению программ, контрпродуктивных для организма, могло бы быть наличие параллельных путей их реализации. Тогда мутация в одном из путей не приводила бы к полному выключению программы.

Итак, очевидная вредность программы старения для индивида еще не означает, что она не могла быть отобрана эволюцией. Несомненный факт состоит в том, что контрпродуктивные программы существуют и, стало быть, старение вполне может быть одной из таких программ.

II.4.2. Почему одни люди живут дольше других?

Поразительно, что сложное многоклеточное существо, совершив очевидно чудесный подвиг морфогенеза, должно оказаться неспособным решить гораздо более простую задачу поддержания того, что уже создано.

Дж. Уильямс

Если старение — программа, то почему она действует так неточно: почему, например, одни индивиды живут заметно дольше других индивидов того же вида? Этот вопрос часто ставят противники концепции старения как программы. Мы специально

исследовали данную проблему вместе с известными геронтологами Л.А. и Н.С. Гавриловыми. Было проведено сравнение сроков а) начала менструаций, б) прекращения менструаций и в) смерти тех же женщин в США. В каждом из трех случаев значения разброса были нормированы на среднюю величину того возраста, когда происходит каждое из этих трех событий. Оказалось, что разбросы для начала и прекращения менструаций практически совпадают. Это — существенное указание, что признак онтогенеза (начало менструаций) ведет себя так же, как признак старения (исчезновение менструаций). Для смертности разброс был несколько выше, но все еще того же порядка. Отмеченное превышение неудивительно, так как смерть наступает не только из-за старения, но и по причинам, не зависящим от возраста.

Еще один аргумент геронтологов-пессимистов: «Зачем программировать старение, если организм столь сложен, что все равно рано или поздно износится и сломается?» Однако далеко не очевидно, что системы, отобранные миллиардами лет биологической эволюции, должны сами по себе приходить в негодность в те краткие сроки, которые отпущены для жизни индивида (см. мнение Дж. Уильямса в эпиграфе к этому разделу). Так, бактерии, найденные в залежах кристаллической соли, которым -250 млн лет, оказались вполне жизнеспособными. Один из белков кристаллинов в хрусталике кита может существовать, будучи однажды синтезированным, не менее 200 лет, причем единственное изменение, обнаруженное за это время, — спонтанная L-D-изомеризация составляющих его аминокислот (для аспарта-та — 2% за каждые 10 лет).

Следует иметь в виду, что живые системы пытаются поставить под свой контроль все происходящие в них явления, стараясь вообще избежать спонтанных процессов или хотя бы свести их к минимуму. Вопрос о жизни и смерти — важнейший для организма, и поэтому вряд ли эволюция оставила его полностью на произвол судьбы.

Гипотеза о спонтанном стохастическом старении как о причине смерти противоречит тому факту, что даже среди животных, к которым относятся наиболее сложно устроенные организмы, существуют нестареющие виды: беспозвоночные (морской еж, крупные крабы, моллюски-устрицы и жемчужницы), рыбы (камбала, осетр, щука, акула, северный вид морского окуня), земноводные (жаба), пресмыкающиеся (гигантская черепаха, крокодил), птицы (альбатрос, кайра, ворон) и, наконец, млекопитающие (наиболее крупные виды китов, голый землекоп, а также, по-види-мому, слепыш, летучая мышь и некоторые

другие).

Эти примеры свидетельствуют о том, что нестареющие отличаются от стареющих не большей простотой своего устройства, а чем-то совсем другим. Так, нестареющий северный морской окунь вряд ли проще устроен, чем его стареющий южный собрат (продолжительность жизни всего 12 лет). Нестареющая жаба не проще стареющей лягушки, крокодил — ящерицы, летучая мышь — землеройки, а голый землекоп — полевой мыши. Последняя пара особенно интересна, поскольку оба животных, стареющее и нестареющее, небольшого и почти одинакового размера, генетически достаточно близки (мелкие грызуны) и к тому же хорошо переносят неволю.

Но эта проблема заслуживает того, чтобы ее рассмотреть более подробно, так как она в точности соответствует главной теме нашей книги.

ГЛАВА 11.5

Время отменить старение

II.5.1. «Голый землекоп» — нестареющее млекопитающее

Мы с мамой в Африке живем,

А в джунглях жизнь — не шутка! Там страшно ночью, страшно днем, А в промежутках жутко...

Р. Муха

Голый землекоп *(Heterocephalus glaber, Rodentia: Bathyergidae,* рис. 3.1 и 3.2 в первой части) — вид мелких африканских грызунов, максимальная продолжительность жизни которых в лабораторных условиях достигает по крайней мере 32 лет, равного времени нужного наблюдения за этими животным. Многие заболевания, например рак, атеросклероз, диабет, иммунодефициты, инфекционные болезни, а также некоторые виды боли у этих животных не обнаружены. Они живут большими сообществами, состоящими из «царицы», имеющей несколько сексуальных партнеров и до 200 «подчиненных». Только «царица» и ее «мужья» принимают участие в размножении. Они обитают в центре обширного подземного лабиринта размером с футбольное поле, сделанного предпочтительно в скальной породе, и, будучи надежно защищены своими «подчиненными», не имеют врагов. В лабораторных условиях голые землекопы умирают очень редко и по не известным пока причинам: считается, что из-за стычек с сородичами, иногда случайно кончающихся смертельным исходом. *Уровень их смертности не зависит от возраста.* Этим

землекоп отличается от большинства живых существ, включая человека.

В отличие от общественных насекомых типа пчел или муравьев, «царица» и «мужья» землекопов изначально морфологически не отличаются от «подчиненных». После смерти «царицы» ее может заменить любая самка, ранее служившая в подчинении. Разительное и очевидное отличие голого землекопа от мыши состоит в том, что функция размножения монополизирована «царицей» и ее «мужьями», хорошо защищенными от внешних врагов и голода большим коллективом «подчиненных». По существу «царица» и «мужья» выведены из-под давления естественного отбора. Отсутствие врагов — общее свойство всех видов нестареющих животных, перечисленных выше: морского ежа с ядовитыми колючками; жабы с кожными железами, образующими сильнейшие яды; крупных крабов и черепах, а также жемчужниц и устриц с их прочными панцирями или раковинами; огромных хищников типа акул и крупных птиц, вооруженных острым клювом; гигантских китов, стадам которых не страшны никакие противники, и, наконец, голого землекопа — мелкого существа, создавшего многочисленный социум с немногими привилегированными особями, которым доверена функция размножения и, стало быть, участия в эволюционных процессах. В дикой природе экваториальной Африки солдаты-землекопы живут всего около трех лет, погибая в борьбе со змеями или полчищами землекопов из соседних общин. Поскольку солдаты не размножаются, их участие в эволюции оказывается практически невозможным, а стиль жизни хорошо описывается эпиграфом к этой главе

Голый землекоп интересен еще прежде всего тем, что, как и мы с вами, дорогой читатель, относится к классу млекопитающих, но более удобен для всяческих исследований, чем, например, другое нестареющее млекопитающее — гренландский кит. Замечательно также, что землекоп — достаточно близкий, но нестареющий родственник стареющих мышей и крыс, классических объектов исследования биолога-эксперимента-тора, уже изученных вдоль и поперек. В этом его преимущество перед летучей мышью, также, по-видимому, нестареющим млекопитающим, но не имеющим для сравнения какого-нибудь стареющего родича.

Когда мы говорим, что у всех нестареющих нет врагов в дикой природе, то это не означает, что достаточно обезопасить животное от врагов, чтобы оно тут же стало нестареющим. Любое лабораторное животное не имеет проблем с врагами-хищниками, но не теряет способности стареть. Вероятность смерти

лабораторных мышей, в отличие от голого землекопа в тех же лабораторных условиях, неуклонно растет с возрастом. Наш друг, московский геронтолог А. Халявкин как-то обронил в дискуссии, что и голый землекоп, и кит, и летучая мышь как-то стареют, но *иначе,* чем остальные млекопитающие. С этим трудно спорить. Иначе — это, как мы полагаем, означает: *без участия специальной биологической программы старения, записанной в их генах.*

Есть два обязательных признака, по которым запрограммированное старение легко отличить от других явлений изнашивания организма. Во-первых, эта программа вызывает *постепенное* ослабление *многих* ключевых функций живого существа, в то время как для смерти достаточно внезапного выпадения одной-единственной жизненно важной функции. Т. е. биологическое старение — это не просто самоубийство, каковым являются случаи острого феноптоза (см. выше). Во-вторых, это *согласованное* ослабление различных функций, иначе организм быстро скатился бы в острый феноптоз. Биологическое старение — это реализация программы медленного феноптоза.

Выше мы упоминали о случае чисто химического старения, не за- л программированного в геноме, когда речь шла об L—>0-изомеризации белков-кристаллинов в хрусталике кита. Этот спонтанный, самопроизвольный процесс ведет к тому, что у 200-летнего животного около 40% L-аспартата в кристаллине превращается в D-изомер, что должно пагубно сказаться на свойствах этого белка, вызвав помутнение хрусталика. Не исключено, что загадочное выбрасывание китового стада на берег связано с тем, что наиболее старый, а значит, и самый крупный кит-вожак заболел катарактой и, чтобы видеть, нуждается в хирургической операции по замене своего хрусталика на искусственный. А пока у китов это еще не практикуется, вожак ведет стадо из океана на берег, который он уже не видит, давая повод для остряков шутить, что только те киты выбрасываются из воды, которые уже накупались. ~

к
с;
ш
I-
<
н
S
T
o
I—

o
I-
>
ш
CI
o
Q.

Другими примерами ˆзапрограммированного, «химического» старения q[могут быть процессы карбонилирования и дезамидирования белков. v

II.5.2. А если старение ускоряет эволюцию?

В 1989 г. Р. Докинз ввел в научный обиход термин «evolvability» — способность к эволюции, или «эволюционируемость». По мнению М. Киршнера и Дж. Герхарта, такая способность, присущая всем организмам, возникшим благодаря

биологической эволюции, неодинакова у разных видов. У тех из них, которые захватывали новые области обитания, естественный отбор в значительной степени шел в сторону увеличения способности эволюционировать, что происходило иногда в ущерб интересам индивида.

В части I, раздел 1.5.2 мы предложили схему мысленного эксперимента, иллюстрирующего, каким образом постепенное снижение жизненных функций при старении может ускорить эволюцию (история о лисе и двух зайцах, умном и глупом). Существенно, что молодая, т.е. более многочисленная и интенсивнее размножающаяся часть популяции не будет участвовать в таком эксперименте, служа гарантией стабильности всего того, что уже достигнуто эволюцией. В то же время стареющая часть популяции может себе позволить несколько изменить генотип, инициировав тем самым отбор какого-то нового свойства. Если это свойство будет действительно полезным, то оно будет закреплено в потомстве. Если же у нового признака окажутся неблагоприятные побочные эффекты, потенциально разрушительные для вида, признак не пройдет сито отбора, а сам эксперимент вряд ли будет иметь серьезные последствия для вида, поскольку старых особей не так уж много, размножаются они не так активно, как молодые, и вскоре просто вымрут. Таким образом, оказывается, что молодые отвечают в основном за консерватизм наследственности, а стареющие — за ее изменчивость. Последнее облегчается тем обстоятельством, что мутации, основа изменчивости живых организмов, накапливаются

с возрастом. Подобная эволюционная стратегия напоминает одну особенность полового диморфизма многих видов птиц, где самка — серенькая, безголосая и вообще не склонная «высовываться» («консерватор»), а самец — пестрый, голосистый, активный, как бы сам подставляется в опасных ситуациях («революционер»). Другой функцией старения как механизма, способствующего эволюционному процессу, может быть увеличение разнообразия особей в популяции. По остроумному утверждению Дж. Миттельдорфа, нельзя отобрать более крупных индивидов, если все они одного роста. Старение ведет к изменению свойств организма, развивающемуся с несколько разной скоростью у разных особей, что неизбежно имеет следствием дивергенцию признаков, зависящих от возраста.

Дж. Миттельдорф указывает еще на одну возможную функцию старения — создание когорты более слабых организмов, играющих роль «демографического буфера» в неблагоприятных условиях. Старые, как более слабые и уступающие молодым по своей репродуктивной способности, первыми примут на себя удар ухудшающихся условий (например, появление нового врага), в какой-то мере защитив более здоровое и сильное ядро популяции.

Ясно, что все перечисленные выше функции старения смогут оказаться полезными, как все в эволюции, лишь для будущих поколений. Что же касается индивидов данного поколения, то для них старение безусловно вредно. Оно, это поколение, по существу, страдает «за гремучую доблесть грядущих веков», как сказал Осип Мандельштам.

Успешную эволюцию вида нельзя представить себе без «коэволюции» других видов в той же экосистеме. В качестве примера ситуации, когда попираются интересы партнеров по экосистеме, Дж. Миттельдорф приводит пример с саранчой Скалистых гор. В 1874 году площадь, пораженная этим видом насекомых, составила около полумиллиона квадратных километров, что того же порядка, что площадь всей Калифорнии. После саранчи на всей гигантской территории не осталось ничего зеленого, а вся почва была покрыта слоем яиц, готовых дать на следующий год новое поколение прожорливых насекомых.

Однако этому поколению есть было уже нечего, и оно все вымерло. Его гибель произошла, как пишет автор, «не потому, что индивиды саранчи были недостаточно «приспособлены». Она случилась потому, что эти индивиды были слишком агрессивны и слишком плодовиты». Примером умеренности и учета интересов также и других членов экосистемы могут быть цикады (см. часть I). Как пишет антрополог А.А. Карр-Саундерс, популяции первобытных охотников, сохранявшие свою численность в

течение многих тысяч лет, применяли сразу несколько способов ограничения роста своей численности: от абортов до умерщвления новорожденных. М.Е. Гилпин в своей книге описывает случаи, когда эволюционный процесс в экосистеме организован таким образом, чтобы оградить жертвы от их полного истребления хищниками. Как пишет Дж. Миттельдорф, «нельзя создать стабильную экосистему из видов, особи которых стремятся схватить столько, сколько способны утащить, и размножаются так быстро, как только могут».

Замечательный пример такого явления дают наблюдения за львами и буйволами. В «National Geographic» опубликована фотография: представьте себе огромное стадо буйволов, покидающее место водопоя, в арьергарде стада — четверо львиц, добывающих пищу для своих прайдов. Первая из хищниц находится всего в нескольких метрах от последнего буйвола. Огромные животные не пытаются забодать и затоптать своего врага, явно намеренного спокойно следовать за стадом. Такая тактика объяснима, если учесть хорошо известный зоологам факт: львица никогда не нападет на буйволят. Она отслеживает взрослых животных, ослабленных старостью, инфекциями или случайными ранами, и очищает стадо от особей, которые сдерживают темп движения основной массы животных, да к тому же могут оказаться еще и источником инфекций.

Итак, существует довольно большая группа нестареющих видов животных, включая некоторых млекопитающих, у которых программа старения не функционирует. У тех видов (включая *Homo sapiens),* где эта программа задействована, она служит одним из механизмов ускорения эволюции, повышающим давление естественного отбора на постепенно слабеющих с возрастом особей. Применительно к человеку — старение есть вредный атавизм, поскольку человек перестал полагаться на слишком медленный темп своей эволюции и вместо приспособления к среде обитания предпочел приспосабливать эту среду для своих нужд.

Как устроена программа старения

II.6.1. Старение: самоотравление ядами

Известны ядовитые соединения, образуемые в ходе нормального обмена веществ в любой клетке нашего организма. Назовем наиболее встречающиеся. Это 1) угарный газ (CO), 2) альдегиды и кетоны и 3) активные формы кислорода (АФК). Яды первых двух типов образуются исключительно ферментативно и поэтому могут полностью контролироваться организмом. CO — неизбежный побочный продукт распада гема.

Альдегиды и кетоны также образуются из биологических соединений, но в отличие от CO некоторые из них относятся к основным питательным веществам (глюкоза, фруктоза, полисахариды) или универсальным промежуточным продуктам гликолиза — главного пути расщепления

углеводов в наших клетках). Яды типа АФК возникают не только ферментативно, но и без участия ферментов, например, при одноэлектрон- с; ном восстановлении молекулы 0_2 посредством свободного радикала н убихинона, т. е. полувосстановленной формы природного хинона мито- н хондрий (CoQ) или при реакции Фентона (т. е. восстановлении пере- *m* киси водорода ионами Fe^{2+} или $Си^{+}$). На эти процессы организм может о влиять лишь косвенно, регулируя уровень CoQ ~ или степень восстанов- **о** ленности ионов железа и меди. Проблема АФК — относительно новая > для организмов, так как большие количества кислорода в атмосфере — s результат деятельности, прежде всего, самих живых организмов — зеле- ч ных растений и цианобактерий. Дыхание появилось первоначально как ˚ один из способов антиоксидантной защиты клетки путем обезвреживания кислорода за счет его восстановления в безобидную воду электрона- *с.* ми, отнятыми у питательных веществ. ˆ

V

Чтобы убить организм, достаточно просто ослабить глубокоэшелонированную систему его защиты от АФК, а чтобы сделать это медленно, такое ослабление надо тщательно дозировать, понижая уровень антиоксидантов, либо повышая уровень АФК или их токсичность в течение всего периода взрослой жизни индивида.

II.6.2. Активные формы кислорода — главный яд старения

Существуют многочисленные свидетельства того, что

повреждение митохондриальной ДНК специфически участвует в регуляторном каскаде, который обусловливает старение как дрожжей, так и животных.

Полвека назад Д. Хармэн в США и вслед за ним Н.М. Эммануэль в России развили мысль о том, что старение — результат повреждения биополимеров (в первую очередь ДНК) посредством АФК. С тех пор было

обнаружено множество свидетельств в пользу справедливости этого по- А стулата, причем создалось впечатление, что первичной мишенью АФК к при старении служит ДНК митохондрий. ш

Совсем недавно эго положение было прямо подтверждено в эле- tj: гантных опытах, выполненных в лабораториях Н.-Г. Ларшона, Т.А. т Проллы и Г. Зассенхауза. Исследователи обнаружили, что экспрсс- 2 сия мутантной митохондриальной ДНК-полимеразы, сохранившей £ способность синтезировать ДНК, но утратившей возможность корректировать свои ошибки при этом синтезе, ведет к сильному увеличению частоты мутаций митохондриальной ДНК, значительному сокращению продолжительности жизни и гораздо более раннему появлению многих типичных признаков старения. Группе Зассенхауза, модифицировавшей ДНК-полимеразу только в сердечной мышце, удалось предотвратить эффект этой модификации, введя «мутаторному» животному циклоспорин А, ингибитор пор во внутренней мембране митохондрий, которые открываются с помощью АФК и по существу губят митохондрии. Адресная доставка в митохондрии антиоксиданта SkQl или фермента каталазы, расщепляющей перекись водорода, резко замедляет старение «мутаторных» мышей (см. ниже, гл. II.7, разделы II.7.2, II.7.3).

Уже нет сомнений, что с возрастом баланс систем генерации и обезвреживания АФК сдвигается таким образом, что возрастает как количество АФК, так и степень повреждений, вызываемых АФК. Подобная ситуация приводит к тому, что постепенно увеличивается число клеток, ушедших в апоптоз, запускаемый АФК. Погибшие клетки не заменяются в полной мере новыми, и в результате при старении уменьшается общее число клеток в тех или иных органах и тканях. Эта мысль впервые была высказана великим физиком Л. Силардом, другом А. Эйнштейна.

По Силарду, именно уменьшение «клеточности» органов служит главной причиной снижения жизненных функций — основного признака старения организма. Главная беда старения не столько в том, что каждая наша клетка работает все хуже, сколько в том, что клеток этих становится все меньше и меньше.

Типичный пример — старческая саркопения, т. е. уменьшение числа клеток (миофибрилл) в скелетных мышцах. Создается впечатление, что в результате действия программы старения скелет-

ных мышц организм вынужден требовать от этой ткани выполнения тех же функций, но при все уменьшающемся количестве миофибрилл. Так же, по-видимому, устроено старение и многих других наших тканей. Все это напоминает политику хитрого фабриканта, который заставляет свой завод выпускать прежний объем продукции, сокращая при этом количество рабочих. Чтобы справиться с задачей, у коллектива тружеников есть только одна возможность: придумать что-нибудь новенькое и увеличить производительность труда.

II.6.3. Как помирить геронтологов-оптимистов и пессимистов?

Все, что мы с годами узнаем о клеточном хозяйстве, с несомненностью убеждает нас в крайней степени «бюрократизации» ее управления. В клетке открыты длинные иерархии контролеров.

Если какой-то фермент (например, мышечная АТФ-аза актомиозин) выполняет механическую работу, то есть целая цепочка других белков- ˆ ферментов, контролирующих этот процесс. Она состоит из собственно контролера №1, непосредственно взаимодействующего с актомиозином; t-контролера 2, контролирующего работу контролера №1; контролера № 3, т контролирующего контролера №2, и, наконец, контролера № 4, контр- о олируемого определенным гормоном — высшим командным устройст- о вом надклеточного уровня. Количество гормона в крови, в свою очередь, > контролируется цепочкой уже других контролеров. Вся эта громоздкая s система, действуя слаженно, повышает надежность работы клетки, в част-ct ности, уменьшает вероятность накопления ошибок в структурах ДНК о. и белков. Если все же такие ошибки возникают, то в ДНК они, как правило, исправляются специальными системами контроля и репарации. Что ˆ касается поврежденных или сделанных с ошибками белков, то они узна- ˆ ются и метятся особыми ферментами контроля качества этих полимеров. V

Ослабление контроля качества с возрастом могло бы сохранить организму многие клетки, которые в условиях более высокой жесткости этого контроля были бы уничтожены и усугубили бы уменьшение «клеточности». Побочным результатом

такой стратегии стало бы *накопление клеток со случайными ошибками в ДНК и белках в тканях стареющих организмов.* Постепенное накопление ошибок действительно наблюдается при старении и служит главным аргументом «пессимистов» в их извечном противостоянии с «оптимистами». Как было недавно показано Т. Нистремом и сотрудниками, старение мушки дрозофилы сопровождается уменьшением активности протеасом — ключевого механизма контроля качества белков и увеличением содержания испорченных (карбонилированых или присоединивших оксиноне-наль) белков. Подобный эффект описан и у высших животных (млекопитающих), а также у человека in vivo и человеческих клеток в культуре. В определенных тканях животных показано уменьшение с возрастом концентрации полипептида убиквитина, а также ферментов, участвующих в присоединении убиквитина к белку-жертве. Кроме того, оказалось, что у старых животных появляются неактивные мутантные формы убиквитина, мешающие нормальным выполнять свою функцию контролера качества белков. Однако не будем забывать, что исходно уменьшение «клеточности», по всей вероятности, запрограммированно в геноме как завершающий этап онтогенеза. Так мы приходим к ситуации, когда *старение, начавшись как результат работы соответствующей программы, постепенно становится процессом накопления случайных (стохастических) поломок биополимеров, которые остаются незамеченными ослабленными системами контроля качества.* Однако вернемся к начальному этапу старения, который, как мы полагаем, есть результат постепенного отравления организма теми АФК, которые он образует.

II.6.4. Старение как результат запрограммированного окислительного стресса

Есть множество свидетельств тому, что АФК играют роль «самурайского меча» в самоубийстве биологических систем различной степени сложности. Такого рода явления обнаруживаются уже у бактерий, где механизмы типа «токсин-антитоксин» в определенных случаях опосредованно вызывают смерть клетки в результате резкого подъема уровня АФК под действием свободного токсина. У дрожжей гибельное действие избытка феромона в конечном итоге приводит к вспышке генерации ROS в митохондриях. Самоубийство митохондрий также может осуществляться за счет вызванного АФК открытия пор во внутренней мембране этих органелл. Апоптоз и некроз

клеток многоклеточных организмов сопровождается подъемом уровня АФК и открытием тех же митохондриальных пор. Органоптоз (исчезновение органа в процессе онтогенеза) хвоста головастика вызывается мощной продукцией перекиси водорода в клетках этого органа. Повышение уровня АФК с возрастом описано у дрожжей, мицелиевых грибов, растений, насекомых, млекопитающих. Смертоносное действие абсцизовой кислоты, образуемой семенами однолетних растений (см. выше, гл. 2), также опосредовано, по-видимому, активными формами кислорода.

В только что вышедшем обзоре Б.Л. Кирквуд и А. Ковальд так суммируют аргументы в пользу тезиса о том, что старение причинно связано с токсическим эффектом АФК: 1) АФК непрерывно образуются при дыхании во всех аэробных клетках; 2) они способны вызывать окислительные повреждения практически всех органических веществ; 3) такое повреждение действительно имеет место в организме и увеличивается с возрастом; 4) мутации, уменьшающие повреждения, вызываемые АФК, увеличивают продолжительность жизни организма; 5) описаны случаи

пчел, то у них вероятность смерти экспоненциально растет с возрастом, у так же, как у всех стареющих существ.

И тем не менее в последнее время участились нападки на гипотезу Хармэна ввиду явных нестыковок, накапливающихся наблюдений и предсказаний ее простейшего варианта в духе «пессимистов», полагающих, что АФК *случайно* вызывают повреждение ДНК и белков, в чем собственно и состоит старение организма. Например, голый землекоп образует АФК *быстрее* мыши, а его антиоксидантная защита *слабее* мышиной и потому уровень окисления ДНК и белков оказывается явно выше, чем у мыши. Казалось бы, и жить землекоп должен меньше мыши. На самом деле, однако, он живет в лаборатории более чем в 10 раз дольше, чем мышь. Ключом к пониманию загадки голого землекопа может быть факт, установленный в лаборатории Р. Баффенстайн (именно ей мы обязаны важнейшим наблюдением о независимости смертности этого животного от его возраста). Оказалось, что добавление АФК к культуре клеток землекопа не вызывает их ухода в апоптоз. Если принять, что старение есть программа реализации смертоносного сигнала, носителем которого служит АФК, то у нестареющего голого землекопа, не испытывающего давления естественного отбора, она за ненадобностью отключена, поскольку уже не может способствовать эволюции. По-видимому, это отключение произошло *где-то после АФК* (например, на уровне открытия

посредством АФК пор в митохондриальной мембране). Т.е. АФК образуются, но включить апоптоз и некроз они уже не могут, так что уменьшения «кле-точности» тканей не происходит. Вот почему, как мы думаем, наблюдается парадоксальная ситуация, когда животное не стареет, несмотря на то что образует значительные количества АФК.

Возникает вопрос: почему в эволюции именно АФК были выбраны в качестве инструмента старения? Нет сомнений, что АФК, возникшие из-за резкого повышения 0_2 в атмосфере где-то около 2,5 миллиарда лет тому назад, все еще представляют собой проблему для современных аэробных форм жизни. Быть может, именно поэтому старение как специализированный механизм эволюции устроено таким образом, чтобы способствовать усовершенствованию антиоксидантной системы организма. В известном смысле АФК действуют наподобие лисы в приведенном выше примере улучшения заячьей породы (часть I, раздел 11.5.2), но отбор идет не на лучший интеллект, а на лучшую систему защиты от кислорода. Это обстоятельство — прямое следствие участия АФК в осуществлении программ самоликвидации митохондрий, клеток, органов и организмов.

Здесь уместно вспомнить также и о других, важных для жизнедеятельности функциях АФК, без которых жизнь современных организмов уже невозможна (см. часть I, раздел 1.6.1). Демонстративен пример с головастиками. Как отмечалось выше, их превращение в лягушек сопровождается массовым образованием АФК, вызывающих апоптоз клеток хвоста, что ведет к его исчезновению. В то же время если оторвать кусочек хвоста у молодого головастика, то для его регенерации требуется пролиферация клеток оставшейся части, причем это явление *активируется* посредством АФК. Таким образом, наряду с мрачной функцией АФК как участников самоубийства отдельной клетки или даже индивида эти же самые вещества оказываются жизненно необходимы для организма.

II.6.5. Откуда берутся активные формы 0_2

Вопрос о том, почему одни животные живут долго, а другие быстро умирают, т.е. о причинах длительности и краткости жизни, требует исследования.

Аристотель

«Длительность и краткость жизни» (350 г. до нашей эры)

Митохондрии суть главный объект вмешательств, которые призваны увеличить продолжительность жизни.

Дж. Леманн и соавторы

В клетке есть несколько мест, где образуется АФК. Это прежде всего митохондрии — органеллы, ответственные за поглощение почти всего кислорода, поступающего в организм через легкие. Митохондрии состоят из двух мембран (внешней и внутренней), межмембранного пространства и матрикса, отделенного внутренней мембраной от межмембранного. В каждой клетке очень много отдельных митохондрий. Из-за складчатости внутренней митохондриальной мембраны ее общая площадь у взрослого человека измеряется тысячами квадратных метров. И эта мембрана более чем наполовину состоит из белков-ферментов, катализирующих дыхание клетки и сопряженный с ним синтез АТФ — энергетической валюты живых существ. Именно ферменты дыхания служат одним из главных катализаторов превращения 0_2 в анион-радикал супероксид, из которого получаются другие АФК. В принципе, главная функция дыхательных ферментов митохондрий — это превратить 0_2 в безобидную воду. Но даже если небольшая часть поглощаемого митохондриями кислорода будет преобразована в супероксид, количество этого потенциально ядовитого вещества будет достаточно, чтобы натворить бед в нашем организме.

Митохондрии — потенциально главный (или один из главных) генератор АФК в клетках млекопитающих. Выполнение этого условия необходимо, но еще недостаточно для заключения, что именно митохондриальные АФК обусловливают медленное, нарастающее с годами отравление организма, которое мы называем старением. В пользу такой возможности говорят следующие факты.

1) Продолжительность жизни различных видов обратно пропорциональна продукции АФК в митохондриях. Митохондрии птиц образуют АФК медленней, чем митохондрии млекопитающих того же размера, имеющих гораздо меньшую продолжительность жизни. Подобные соотношения наблюдаются также между летучей мышью (вес 8 г, живет до 34 лет) и землеройкой (вес 25 г, живет 1-2 года). В лабораториях Р.С. Сохала, Г. Бархи и М. Бранда было независимо показано, что продолжительность жизни теплокровных тем короче, чем выше скорость генерации АФК при обратном переносе электронов через комплекс I дыхательной цепи сердечных митохондрий. Такой корреляции не наблюдалось, если измеряли генерацию АФК при прямом переносе электронов через тот же участок цепи. Особенно обстоятельной оказалась работа группы из Кембриджа (Англия), где исследовали 12 видов различных млекопитающих (от мыши до бабуина и коровы) и птиц (от перепелки до голубя) (Рис.

II.6.4). 11 видов отлично легли на прямую, описывающую продолжительность жизни как обратную функцию от скорости генерации митохондриальных АФК. И только один вид оказался явным исключением из правила.

Это был голый землекоп, живущий по крайней мере в 10 раз дольше мыши, но образовывавший АФК быстрее, чем мышь. Однако это тот случай, когда исключение лишь подтверждает правило. Дело в том, что голый землекоп был *единственным нестареющим существом* в исследованной выборке видов.

Как уже отмечалось выше, у этого животного программа старения, по-видимому, блокирована где-то после АФК, что и объясняет его выпадение из описанной корреляции: АФК образуются, но уже не в состояний передать смертоносный сигнал дальше по цепочке событий, совокупность которых приводит к старению. Интересно сопоставление с этой точки зрения голого землекопа и летучей мыши. Оба имеют рекордную продолжительность жизни для столь мелких млекопитающих (более 30 лет), но у летучей мыши АФК образуются в митохондриях медленней, чем у короткоживущей мыши или землеройки, а у голого землекопа — быстрее. Создается впечатление, что программа старения у летучих мышей прервана *до* АФК, а у голого землекопа — *после* АФК. ˆ В данном отношении летучая мышь напоминает североамериканскую белоногую мышь *Peromuscus leucopus.* Этот родственник лаборатор- ˆ ной белой мыши (они обе относятся к надсемейству Muridae), близкий к ней по размерам и физическому сложению, имеет сниженную н скорость образования АФК в митохондриях, повышенные активности т антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, катал азы и су- о пероксиддисмутазы) и меньший уровень окисленности липидов. Мак- о симальная продолжительность жизни белоногой мыши — более 8 лет > против 3,5 года лабораторной мыши . Соотношение генерации АФК ˆ митохондриями и продолжительности жизни для белоногой мыши, ˆ как и для лабораторной, отлично ложится на прямую, коррелирующую ˚ эти параметры для других животных. с

Факты и соображения, изложенные выше, позволяют предполагать, что ˆ концентрация АФК в митохондриях должна с возрастом повышаться у стареющих организмов. Совсем недавно это было прямо подтвержде- *У*

но на дрозофиле М. Мерфи и сотрудниками, разработавшими элегантный метод измерения митохондриальных АФК *in vivo* с помощью проникающих катионов. Существенно, что на людях получены указания на увеличение с возрастом генерации АФК при обратном переносе электронов в мышечных митохондриях.

Генерация H_20_2 митохондриями молодых людей (средний возраст 23,5 года) была почти втрое ниже, чем у пожилых (67,3 года), причем этот эффект блокировался ротеноном, ингибитором комплекса I.

2) Антиоксидантная защита митохондрий значительно снижается при старении.

Ключевую роль в этом эффекте играет падение уровня белка SIRT3 — фермента-деацетилазы, стимулирующего важнейшие антиоксидантные системы митохондрий — восстановление глютатиона и супероксиддис-мутазу 2.

3) Снижение уровня митохондриальных АФК замедляет старение. Такой эффект был достигнут тремя различными способами.

а) Каталаза, ключевой антиоксидантный фермент, расщепляющий H_20_2, был адресован в матрикс митохондрий, где он в норме отсутствует. Оказалось, что мыши с такой мутацией живут дольше. В той же лаборатории было показано, что старение скелетных мышц резко замедляется присутствием каталазы внутри митохондрий. Исчезли такие нарастающие с возрастом эффекты, как повышение продукции перекиси водорода мышечными митохондриями, увеличение числа мутаций митохондриальной ДНК, рост карбонилирования белков (особенно белков митохондрий), снижение максимальной скорости митохондриального дыхания и сопряженного с ним синтеза АТФ. Тормозилось уменьшение числа митохондрий в скелетных мышцах при старении животных. Кроме того, ослаблялось неблагоприятное

к
S
У
О
L-
о
>

действие старения на миокард, снижались явления системного вое- х паления, уменьшалась частота возникновения опухолей негематопо- 1 этического происхождения; при этом каталаза не влияла на развитие q

а.

опухолей гематопоэтической системы и гломерулонефропатий. На мышах с мутацией в корректорском центре митохондриальной ДНК-полимеразы («мутаторных мышах») адресная доставка каталазы в митохондрии сердца уменьшала число делеций митохондриальной ДНК,

карбонилирование белков и количество формы фермента эпоп

ее

=;

сС

тоза — каспазы 3, повышенные у «мутаторных» мышей в отсутствие каталазы в органеллах. Перечисленные эффекты были выражены гораздо слабее или вовсе отсутствовали, если каталаза была снабжена ядерным либо пероксисомным адресом.

б) Был нокаутирован ген белка p66shc, комплексующегося с митохондриальным цитохромом *с* и, по-видимому, разрешающего этому $_0$ цитохрому переносить электрон прямо На 0_2, образуя $O^{2'}$ Продолжи- £ тельность жизни мышей выросла на 30%. Интересно, что выключе- £ ние гена белка p66shc снижает окислительное повреждение как мито-

m

хондриальной, так и ядерной ДНК *in vivo* в легких, печени, селезенке, со коже, скелетных мышцах и почках, но не влияет на этот показатель о

в мозге и сердце. Подобная тканевая специфика полностью соответствует содержанию p66shc, которое минимально в мозге и сердце. к Можно полагать, что эти два органа в значительной степени выведе- ˆ ны из-под действия программы старения, по крайней мере, в той ее части, которая реализуется достаточно рано и опосредована белком ˆ p66shc.

в) В нашей лаборатории был синтезирован низкомолекулярный антиоксидант, адресованный в митохондрии (SkQl, см. далее, гл.7). Это вещество продлевало жизнь грибов, растений, ракообразных, насекомых, рыб и млекопитающих, а также замедляло развитие большой группы старческих заболеваний и признаков.

4) Увеличение уровня митохондриальных АФК ускоряет старение. В рамках нашего проекта по борьбе со старением (гл. 7) один из его участников, президент Королевской академии наук Швеции Б. Кэннон и ее сотрудники провели опыты на «мутаторных» мышах. Как уже отмечалось выше, такие мыши умирают гораздо быстрее со всеми признаками прогерии — преждевременного старения. Эти эффекты резко ослаблялись добавкой митохондриального антиоксиданта SkQ1 в питьевую воду.

5) Старение сопровождается накоплением ошибок в митохондриальной ДНК и уменьшением количества митохондриального фосфолипида кардиолипина.

В соответствии с логикой, изложенной выше, максимальная продолжительность жизни млекопитающих оказалась в обратной

зависимости от количества двойных связей и способности к перекисному окислению фосфолипидов печеночных митохондрий.

Другой пример того же рода дало сравнение пчелиной матки и рабочей пчелы, продолжительность жизни измеряются соответственно годами в первом случае и десятками дней — во втором. У рабочих пчел оказалось гораздо больше полиненасыщенных жирных кислот, подверженных перекисному окислению, а у маток — насыщенных, устойчивых к этой опасности. Наконец, количество белка-антиоксиданта, ювенильного гормона пчел вителлогенина было намного выше у маток.

6) Митохондриальные АФК вызывают апоптоз, тем самым способствуя уменьшению «клеточности» органов и тканей.

д

На сегодня накоплен обширный экспериментальный материал о том, как АФК участвуют в запрограммированной смерти клетки. В этом * смысле особенно важны митохондриальные АФК. Мутантные клеточные линии, лишенные митохондриальной ДНК, а значит, и возможно- н сти образовывать АФК в дыхательной цепи, чрезвычайно устойчивы *m* к апоптозу. Митохондриальный антиоксидант SkQl блокирует апоптоз о клеток в культуре, вызванный небольшой добавкой перекиси водорода. ˚ Сама добавленная перекись быстро разлагается клеточными фермента- ˆ ми, но затем, через 1-2 часа, наступает мощный всплеск генерации эндо- ˆ генных АФК, который как раз и снимается SkQl. Здесь мы имеем дело ˆ с явлением, обнаруженным нашим сотрудником Д.Б. Зоровым, а имен- £ но «образованием АФК под действием других АФК». Показано также $_{к}$ снятие некроза клеток *in vitro* посредством SkQl. Кроме того, обнаруже- ˆ но предотвращение при помощи SkQl возрастной активации апоптоза крысиных фибробластов. ˆ

Таким образом, есть веские основания полагать, что именно митохондриальные АФК вызывают уменьшение количества клеток в органах и тканях стареющих организмов.

II.6.6. Как организм узнает, сколько ему лет

Наши часы идут плохо, регулятор нашей жизни не соответствует своему назначению; это — дешевенький маятник, сделанный на скорую руку... Мы не приложили стараний к его обработке.

Н.А. Умов

По нашему мнению, старение есть последний этап онтогенеза

— индивидуального развития организма. Но если это так, то старение, как и онтогенез в целом, должно управляться «большими биологическими часами». Их существование было постулировано В.М. Дильманом и вслед за ним — А. Комфортом. Поразительно, что, несмотря на колоссальные успехи молекулярной биологии и генетики последних десятилетий, мы по-прежнему ничего не знаем об устройстве этих «часов». Более того, мы даже не догадываемся, где они находятся. Наши знания об измерении времени живыми существами пока ограничиваются суточным ритмом. Этот ритм обусловливается циклическими биохимическими реакциями, происходящими в эпифизе (у птиц) или в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (у млекопитающих). Как в том, так и в другом случае измерение времени основывается на колебаниях в эпифизе или супрахиазматическом ядре концентрации определенных веществ, что вызывает затем циклическое изменение уровня в крови определенных гормонов, прежде всего мелатонина. Интересно, что с возрастом средняя концентрация мелатонина в крови и амплитуда его суточных колебаний неуклонно уменьшаются, причем этот процесс у людей начинается с 7 лет, являясь, по-видимому, одним из самых первых признаков старения. По данным В.Н. Гладышева и сотрудников, у голого землекопа обнаруживаются большие аномалии в первичной структуре рецепторов мелатонина.

Однако измерение времени в часовой шкале, как это делает циркадный механизм, вряд ли годится, чтобы считать годы. Сказанное не исключает участие мелатонина (см. ниже), если ключевым параметром была бы не почасовая кинетика концентраций этого гормона в крови, а, например, его средний уровень в течение суток. Здесь уместней было бы отслеживать, например, число лунных циклов, чтобы, в частности, регулировать периодичность менструального цикла у женщин.

В нашей повседневной жизни мы сверяем свои часы с эталоном — устройством, основанным на скорости радиоактивного распада. Невероятно, чтобы такой механизм использовали живые организмы. Однако в них происходят кое-какие другие спонтанные химические процессы, которые могли бы лежать в основе механизма, измеряющего годы.

Ионы Скулачева SkQ для продления молодости

II.7.1. Капли от неизлечимой старческой болезни

Начало проекта. А теперь по порядку: что же такое наш SkQ1 и откуда он взялся?

В основе проекта было положено утверждение, что можно попытаться прервать программу старения, предотвратив происходящий с возрастом подъем уровня митохондриальных АФК. Подчеркнем, что речь здесь должна идти не о любых АФК, а лишь об их *избытке,* возникающем внутри *митохондрий* в процессе *старения* организма. Дело в том, что АФК, как уже отмечалось,

не только участвуют в реализации программы старения, но и выполняют целый ряд полезных функций, таких как активация генов пролиферации; защита организма от бактерий; ликвидация клеток, зараженных вирусами, а также клеток, вставших на путь малигнизации, «бездомных» клеток, случайно покинувших свою ткань и попавших в другую, и т.д.

Но как адресовать антиоксидант в митохондрии? Пауль Эрлих сто лет тому назад мечтал о «магической пуле» — лекарстве, адресованном в больную ткань, а нам нужно в качестве мишени использовать не ткань, а нечто гораздо более мелкое — внутриклеточную органеллу. Здесь нам придется возвратиться к работе, выполненной одним из нас совместно с Е. А. Либерманом в конце 60-х гг., а именно — к описанию проникающих ионов, впоследствии названных Дэвидом Грином «ионами Скулачева» (Sk^+ и Sk^-). Заряд этих ионов, таких как, например, тетрафенилфосфоний, экранирован крупными гидрофобными остатками и сильно делокализован, что препятствует образованию «водной шубы» вокруг иона и резко повышает его способность проходить через липидный барьер биомембран. Тогда же мы высказали предположение, что проникающие катионы могут использоваться как «молекулы-электровозы» для адресной доставки в митохондрии других соединений, лишенных положительного заряда или заряженных, но не проникающих через мембраны. Как показали наши опыты, в живой клетке митохондрия — единственная орга-нелла, внутренность которой заряжена отрицательно по отношению к цитозолю. Поэтому любые проникающие катионы автоматически оказываются адресованными в митохондрии. Эта мысль была использована нами для объяснения роли катионной группы карнитина в транспорте в митохондрии остатков жирных кислот, а затем М. Мерфи и Р. Смитом для конструирования антиоксидантов, адресованных в митохондрии. В большинстве работ М. Мерфи использовалось вещество под названием MitoQ, где в качестве антиоксиданта был выбран убихинон, а в качестве Sk^+ — катион децилтрифенил-фосфония.

Мы подтвердили способность микромолярных концентраций MitoQ накапливаться в митохондриях и защищать их от окислительного стресса. Однако оказалось, что даже небольшая передозировка этого вещества ведет к изменению знака эффекта: из антиоксиданта MitoQ превращается в мощный прооксидант, катализируя генерацию митохондриями перекиси водорода с рекордной скоростью. Такие же наблюдения были сделаны и в трех других лабораториях, в том числе и в группе самого Мерфи. Как тут не вспомнить Чехова: «От чего умер ваш дядя? — Он вместо 15 капель Боткина, как прописал доктор, принял 16!»

Тогда мы обратились к пластохинону — переносчику электронов, действующему вместо убихинона в фотосинтетических электронтранспорных цепях хлоропластов растений и цианобактерий. В процессе эволюции возможной причиной замены убихинона, участвующего в дыхательной цепи митохондрий, на пластохинон в хлоропластной редокс-цепи той же растительной клетки могли бы быть именно лучшие антиоксидантные свойства пластохинона по сравнению с убихиноном, описанные в химических опытах на модельных системах. Фактически хлоропласт, *образующий* кислород, всегда находится в условиях гораздо более сильного окислительного стресса по сравнению с митохондриями, *поглощающими* этот кислород. Пластохинон в отличие от убихинона имеет две метиль-ные группы вместо метоксильных, а единственная метиль-ная группа убихинона заменена на водород. Оказалось, что такие замены резко повышают антиоксидантную активность полученного соединения в биологических системах. Если для MitoQ концентрации, вызывающие анти- и прооксидантные эффекты, различаются менее чем вдвое (300 и 500 нМ), то для пластохинонового производного децилтрифенилфосфо-ния, названного SkQ1, это различие возросло до 32 раз (25 и 800 нМ) . С получением этого результата стало ясно, что в наших руках оказался уникальный по своей эффективности антиоксидант, действие которого специфически направлено на митохондрии и в малых дозах не осложнено побочным прооксидантным действием. Это наблюдение принципиального характера побудило нас организовать амбициозный мегапроект, главной целью которого явилось создание на основе SkQ лекарственного препарата, замедляющего действие гипотетической программы старения человека.

С самого начала было совершенно ясно, что это длительное и непростое дело. Ведь если наше новое вещество действительно тормозит программу старения, то оно должно действовать на самые разные организмы, у которых старение существует. Далее,

его действие не должно ограничиваться вылечиванием какой-то одной старческой болезни, а сразу всего их букета. Хотя целью проекта было заявлено создание средства для борьбы со старением человека, начать нужно было с доклинических испытаний множества возрастных патологий на самых разных животных, чтобы затем, в случае их успеха, перейти к длительным клиническим исследованиям.

С этой задачей удалось справиться за 5 лет международному коллективу, состоящему из 300 высококвалифицированных специалистов: биологов, физиков, медиков, химиков и фармацевтов.

II.7.2. SkQ как геропротектор

По существу первым нашим результатом был синтез группы совершенно новых соединений, отсутствующих в живой природе и лабораторных коллекциях химиков. Это были прежде всего вещества, состоящие из пластохинона и проникающих катионов типа Sk^+. Результаты наших опытов доказали способность SkQ замедлять старение (это подробно изложено в электронной версии, www.vitascope.ru).

II.7.3. SkQl в ряду других антиоксидантов

Мафусаил прожил 969 лет, но в 600 лет выглядел еще так молодо, что ему никто не давал больше 350.

Альфред Сови

Поразительна эффективность SkQ1 как геропротектора. Пожалуй, лучше всего ее иллюстрирует опыт на мутантных мышах, лишенных гена белка p53. С возрастом практически у всех таких животных появляются лимфомы, и мыши погибают от рака гораздо раньше, чем контрольные животные. По данным П.М. Чумакова и сотрудников, антиоксидант N-ацетилцистеин продлевает среднюю продолжительность жизни мутантов примерно на одну треть, в дозе $6x10^{-3}$. Наше вещество вызвало тот же эффект в дозе $5x10^{-9}$ моля, т. е. в более чем в миллион раз меньшей.

В опытах на крысах OXYS было произведено сравнение действия трех антиоксидантов: SkQl, MitoQ и а-токоферола — на развитие катаракты и ретинопатии у крыс OXYS, находящихся в состоянии постоянного

тивны. Это может объяснить отрицательный результат группы

М. Мер- s фи, пытавшейся предотвратить развитие наследственных ретинопатий у грызунов посредством MitoQ.

o

Опыты на клеточных культурах продемонстрировали, что SkQl дей- >

ствительно избирательно адресуется в митохондрии, где может кон- s

центрироваться до 100 млн. раз по сравнению с внеклеточной средой. S

o

Это вещество предотвращает перекисное окисление митохондриального фосфолипида — кардиолипина, что, по-видимому, и объясняет увеличение продолжительности жизни различных видов живых существ, и замедляет либо предотвращает развитие у них большой группы стар- ˆ ческих болезней и признаков старения (подробнее см. тот же раздел в у электронной версии).

CE

II.7.4. Отмена старости: SkQ и ограничение питания

Верит в медицину. Соблюдает диету, как его дед соблюдал посты.

Эмиль Кроткий

Есть основания полагать, что попытка отменить программу старения у животных впервые дала положительный результат еще в 1934-1943 гг., когда К. М. МакКей и независимо Т. Б. Робертсон и сотрудники сообщили об увеличении продолжительности жизни крыс и мышей посредством некоторого ограничения их питания. С появлением гипотезы Хармэна о роли АФК в старении все эти эффекты стало принято объяснять уменьшением объема пищи, окисленной кислородом, а значит, и снижением сопутствующей продукции АФК и вызываемого ими повреждающего действия на биополимеры. Однако опыты

опровергли такое обнаружилась уже в ранних работах по ограничению питания,

Во-первых, выяснилось, что для дрозофилы достаточно двух дней жизни впроголодь, чтобы превратить ее в «долгожителя» в той же степени, как если бы муха была ограничена в питании в течение всей своей жизни. Во-вторых, оказалось, что не только избыток пищи, но даже ее запах снижает геропротекторный эффект ограничения питания дрозофилы и нематоды *C. elegans.* Все эти обстоятельства вряд ли специфичны для беспозвоночных.

По данным чешских авторов Е. Стучликовой и других, крысы, мыши и золотистые хомячки, ограниченные в питании на 50% в течение двух лет, жили на 20% дольше контрольных. Ограничение в пище в течение одного только первого или только второго года жизни *увеличивало* эффект до соответственно 40-60% или 30-40%.

Как показали дальнейшие исследования, в эффект ограничения питания вносят вклад как углеводный, так и белковый его компоненты.

При этом за действие белков отвечает одна-единственная аминокислота, а именно метионин. Метионин относится к группе незаменимых аминокислот, так как он не может синтезироваться в организме млекопитающего, всецело зависящего от поступления метионина с пищей. л Оказалось, что как продление жизни, так и уменьшение генерации ˆ АФК митохондриями и окислительного повреждения митохондри- 5 альной ДНК имитируется диетой, где белок заменяли изокалорийной смесью аминокислот, из которой исключен метионин. Существенно, что ограничение питания никак не сказывается на окислении ядерной ДНК, которого можно было бы ожидать, исходя из гипотезы о старении как неспецифическом возрастном повреждении биополимеров клетки посредством АФК и его предотвращении при снижении кало- х рийности питания. ш

По нашему мнению, ограничение питания воспринимается организмом как весьма тревожный сигнал о грядущем голоде. Даже частичное голодание, как известно, влечет за собой уменьшение плодовитости. А это, в свою очередь, ставит под вопрос само существование популяции. Чтобы воспрепятствовать такому повороту событий, достаточно замедлить программу старения, продлив тем самым продолжительность репродуктивного периода индивида, т.е. увеличив общую численность его потомства. Интересно в этой связи упомянуть, что ограничение питания не имеет геро-протекторного действия на матку пчелиного улья, у которой, по-видимому, программа старения просто отменена. Иными словами, действие ограничения питания на продолжительность жизни лишь косвенно связано с АФК и представляет собой чисто регуляторный эффект. Существует ряд наблюдений, что ограничение питания действительно снижает окислительный стресс. Это прежде всего биология, а не химия. Вот почему такие явно сигнальные эффекты, как кратковременный пост (или, наоборот, запах пищи), а не только ее недостаток или избыток в течение всей жизни, оказывают мощное влияние на параметры жизненного цикла. Не случайно, что временное ограничение

питания (пост) лучше, чем постоянное. Сигнал может быть подан за сравнительно короткий срок, а вообще-то длительный период жизни впроголодь сам по себе ничего хорошего организму принести не может. Возможно, что религиозные посты — это способ продления жизни путем кратковременных периодов ограничения питания. Известно, что люди, соблюдающие религиозные обряды, в среднем живут дольше.

Сигнальный характер эффекта ограничения питания хорошо объясняет опыты с метионином. По-видимому, организм определяет количество доступной пищи, и прежде всего незаменимых аминокислот, нужных для биосинтеза его белков, отслеживая количество только одной из них — метионина.

Важно, что ограничение питания не только увеличивает среднюю про- **А** должительность жизни, но и продлевает молодость, как было отмечено уже первооткрывателем этого явления МакКеем. Отступают старческие недуги, само поведение и даже внешний вид старых животных зачастую становятся неотличимыми от таковых у молодых.

Удивителен результат недавно опубликованной работы группы Р. Уэйн-драха на приматах. Двадцатилетний опыт на 76 макаках показал, что длительное 30%-ное ограничение питания (в опыт были взяты взрослые животные в возрасте от 7 до 14 лет) приводит к резкому уменьшению зависящей от возраста смертности (за 30 лет из всех обезьян, живших впроголодь, умерло только 20% против 50% в контрольной группе животных, получавших пищу *at libitum),* исчезновению из списка причин смерти от диабета, уменьшению вдвое частоты смертей от рака (у макак это в основном аденокарцинома кишечника), уменьшению частоты смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, снижению остеопороза, предотвращению развития таких старческих признаков, как саркопе-ния, уменьшение массы серого вещества головного мозга, облысение, поседение и др. К 30 годам оставшиеся в живых контрольные макаки в 80% случаев демонстрировали явные признаки старения, в то время как в опытной группе они наблюдались лишь у 20% животных.

< Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ > < Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ

На рис. 4 в первой части книги приведены фотографии двух обезьян одного и того же возраста (около 28 лет). Налицо разительное отличие: у контрольной обезьяны — безнадежный, потухший взгляд философа-пессимиста, приоткрытый рот, траурно опущены уголки губ, безжизненно повис хвост. А вот недоедавший собрат жестко смотрит в объектив широко раскрытыми глазами, рот плотно закрыт, губы сжаты в струнку, а

хвост, как говорится, еще вполне «пистолетом».

Опыт на обезьянах не закончен, поэтому мы не можем делать выводы о действии ограничения питания на максимальную продолжительность жизни приматов. Однако по грызунам такие данные имеются. Они свидетельствуют, что у мышей, крыс и хомячков медианная продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Наиболее простое объяснение увеличения медианной продолжительности жизни — отмена (или сильное торможение) программы старения. При этом могут замедляться и другие онтогенетические программы, прежде всего рост организма. Это происходит при достаточно сильном и продолжительном голодании. Однако более умеренное ограничение питания может удлинять жизнь и без задержки роста. Что касается максимальной продолжительности жизни, то для ее увеличения необходимо прежде всего отменить все виды рака, иначе организм с выключенной программой старения в конце концов «доживет до своего рака». Как ограничение питания, так и SkQ оказывает защитное действие при некоторых видах рака, но, к сожалению, таких раков, по-видимому, — меньшинство (см. ниже раздел II.9).

Между эффектами ограничения питания и SkQ оказалось много общего. Как в том, так и в другом случае происходит ректангуляризация кривых смертности, резко уменьшается ранняя смертность, а средняя продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Их эффект состоит не столько в продлении жизни как таковой, сколько в продлении здоровой, молодой жизни. Эффективны оба воздействия на живых существ, очень сильно различающихся по своему систематическому положению (ограничение питания — на дрожжах, червях, насекомых, млекопитающих; SkQ — на мицелиевом грибе, цветковом растении, ракообразном, насекомом, рыбе и ряде млекопитающих). Действие как одного, так и другого носит ярко выраженный плейотропный характер, т. е. на них отвечает сразу множество физиологических систем организма. Отступают болезни сердечно-сосудистой системы, остеопороз, нарушения зрительного аппарата, некоторые типы рака, не происходит поседения и выпадения волос, старческой депрессии. Противоречивые данные получены по саркопении и иммунным ответам при ограничении питания. Ряд авторов отмечает, что это воздействие ослабляет как мышечную систему, так и иммунитет. В то же время Уэйндрах и соавторы указывают на отсутствие саркопении у обезьян, а МакКей и соавторы — на устойчивость к легочным инфекциям у крыс, посаженных на ограниченную диету (сравни с резким уменьшением смертности

от инфекционных болезней и торможением возраст-зависимой инволюции тимуса и фолликулярных отделов селезенки под действием SkQ1. Противоположным оказалось действие ограничения питания и SkQ1 на заживление ран: жизнь впроголодь тормозила, а SkQ1, напротив, стимулировал их заживление. Не удалось затормозить ограничением питания некоторые аспекты старения зрительного аппарата крыс, хотя SkQ1 в данном случае оказался особенно эффективным. Ограничение питания снижало температуру тела и замедляло рост животного, чего не наблюдалось с SkQ1. Все это свидетельствует против такой тривиальной трактовки наших данных, как допущение, что SkQ1 уменьшает потребление животным пищи, например, снижая аппетит. Прямые измерения потребления пищи мышами, получавшими SkQ1, показали, что SkQ1 не влияет на этот параметр.

В ухудшении ряда жизненных показателей при ограничении питания нет ничего удивительного. Животные не склонны переедать, даже когда их не ограничивают в пище. Они обычно съедают столько пищи, сколько требуется для поддержания жизненных функций. Поэтому длительное снижение питания ведет к тем или иным нарушениям жизнедеятельности. Понятно также, что такие нарушения будут тем вероятнее, чем сильнее и длительнее голодание. Мы уже писали о том, что геропротекторный эффект ограничения питания совсем не требует долгого и непрерывного голодания. Отсюда и противоречивость данных по действию ограничения питания на продолжительность жизни и состояние организма. Там, где ограничение питания было не слишком большим и не слишком долгим, преобладали благоприятные эффекты, а там, где геронтологи перебарщивали с этим воздействием, возникали отрицательные побочные последствия. Так, общепринято, что длительное ограничение питания снижает частоту эстральных циклов (иногда вплоть до их полного исчезновения), но еще в 1949 г. Карр и сотрудники показали, что *временное* ограничение с последующим его снятием, наоборот, способствует сохранению циклов вплоть до глубокой старости. Напомним, что подобный эффект наблюдается и в случае с SkQ1. В принципе нет никакой необходимости голодать всю жизнь, если голодание есть сигнал к продлению жизни путем замедления программы старения. Однако существует опасность, что слишком короткое, слишком слабое или запоздалое ограничение питания приведет лишь к слабому торможению программы и геропротекторный эффект окажется небольшим.

Еще одно серьезное обстоятельство необходимо иметь в виду,

рассма-

здесь мы имеем дело с мышью, «не удовлетворенной желудочно». Если у бы подобный эффект был присущ SkQl, мы заметили бы увеличение поглощения пищи животными, получавшими SkQl, чего в действительности не наблюдалось. Создается впечатление, что введение SkQl — более «чистый» способ затормозить программу старения, не отягощенный нежелательными побочными эффектами.

В ближайшие месяцы мы планируем клинические исследования геропротекторного действия на людей препарата SkQ1, принимаемого *per os,* т.е. через рот. Что касается ограничения питания, то, по свидетельствам Л.М. Редмэн и Э. Равусина, единственный научный результат по ге-ропротекторному воздействию на людях был получен в далеком уже 1957 г. аргентинским исследователем Э.А. Валлехо. 60 человек через день кормили уменьшенным количеством пищи, так что в среднем питание сокращалось на 35%. 60 человек контрольной группы питались без ограничений.

Помимо краткого сообщения 1957 г., имеется анализ полученных данных, опубликованный 18 лет спустя А. Дж. Штункардом, где сообщалось о тенденции к снижению смертности и уменьшению вдвое среднего количества дней, проведенных в больнице, у лиц с ограничением питания.

II.7.5. Отмена старения: SkQ и физическая нагрузка

Он был так загружен работой,
что времени стареть у него не оставалось.
В.Я. Александров

Невероятная летающая 90-летняя старушка». Так называлась статья, появившаяся в ноябре 2010 г в газете «Нью-Йорк Таймс». Речь в ней шла об Ольге Котелько, поставившей 23 мировых рекорда для 90-летних в различных видах легкой атлетики и завоевавшей 17 золотых медалей для этой возрастной группы на Олимпийских играх в Лахти (Финляндия). Поразительно не только, в скольких видах спорта госпожа Котелько добилась победы, но и как она побеждала соперников: в метании копья она опередила ближайшую соперницу на 8 метров; стометровку пробежала за 23,95 секунды, то есть быстрее, чем лучшая бегунья категории 80-84 года, и т.п.

...Ольга была седьмым ребенком из одиннадцати в семье украинских крестьян-переселенцев в Канаду. Еще школьницей начальных классов Ольга помогала семье по хозяйству с

домашними животными. В школу ходила каждый день по три километра в один конец. Вскоре после окончания школы вышла замуж, родила двух дочерей, разошлась с мужем и уехала с детьми из Саскачевана в Британскую Колумбию, где поступила в университет, получила звание бакалавра и стала учительницей в средней школе. Единственный вид спорта, которым Ольга занималась до 77 лет (сначала школьницей, а потом после выхода на пенсию), был любительский софтбол. В 77 лет на нее обратил внимание тренер по легкой атлетике, предложивший своей пожилой ученице освоить разные виды легкой атлетики. Она начала тренироваться по три раза в неделю и вскоре достигла мастерства не только в видах спорта, подходящих ей по росту (1м 50 см), таких как прыжки в длину, бег, но и в подъеме тяжестей в положении лежа, толкании ядра и некоторых других спортивных специальностях, требовавших большой мышечной силы. С приходом славы мировой чемпионки Ольга Котелько стала объектом исследования Тани Тайвассало, физиолога, специалиста по мышцам из Университета МакГилла (Монреаль, Канада). Биопсия мышц чемпионки, сделанная в октябре 2010 года, показала отсутствие признаков саркопении и повреждений митохондрий, всегда сопутствующих такому преклонному возрасту. По признанию Тайвассало, даже у 65-летних в образце мышцы, взятом путем биопсии, всегда можно найти сколько-то мышечных волокон с морфологически аномальными митохондриями. У Котелько в ее 91 год ни одного такого волокна обнаружить не удалось. Это обстоятельство свидетельствует о том, что упорные, регулярные и длительные тренировки, начатые будущей олимпийской чемпионкой в 77 лет, обратили, то есть *вылечили,* старение ее мышечной ткани. Надо сказать, что вся жизнь Ольги Котелько — это история очень здорового человека, имея в виду не только ее мышечную систему. За всю свою долгую жизнь она лишь однажды попала в больницу. Профессор М.А. Тарнопольский из Университета МакМастера (Гамильтон) резюмировал феномен Ольги Котелько как пример продления молодости путем отмены программы старения: «Таким образом, вы здоровы, здоровы, здоровы, а потом в какой-то момент вы просто «играете в ящик»».

В 2011 г. появилась совместная работа групп М.А. Тарнопольского из $_{A}$ Канады и Т.А. Пролы из США о том, что прогерия «мутаторных» мы-

о;

шей с дефектом в корректорской области митохондриальной ДНК-по- е;

ш

лимеразы резко ослабляется физическими упражнениями (три раза в неделю по 45 мин на бегущей дорожке, движущейся со скоростью 15 м/мин). Упражнения начинали, когда возраст мышей был около трех месяцев. Повышенная нагрузка в течение 5 месяцев продлевала жизнь о прогерических мышей более чем вдвое. При этом обращались практи- о чески все дефекты, сопутствующие ускоренному старению: раннее по- > седение и облысение, утомляемость, саркопения, уменьшение общего s веса тела (и в частности мозга) и толщины кожного покрова, увеличе- d ние веса сердечной мышцы и селезенки, исчезновение жировых депо, 2 уменьшение размеров яичников и семенников, падение уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, изменение числа, формы и размера митохондрий, резкая стимуляция апоптоза в различных тканях, уменьшение количества митохондриальной ДНК и увеличение числа мутаций в этой ДНК, уменьшение количества комплексов I-IV дыхательной цепи и фактора PGC-la, регулирующего биогенез митохондрий. Все эти изменения характерны и для нормального старения мышей, но у «мутаторных» мышей они появляются гораздо раньше. И именно этот эффект ускоренного старения тормозился (и по всей вероятности обращался!) физическими упражнениями. Как мы уже отмечали выше, опыты на мутаторных мышах, проведенные в группе Б. Кэннон в Стокгольме, пока- ˆ зали, что SkQl резко увеличивает продолжительность жизни и норма- [5 лизует большинство тех параметров, которые исследовали Тарновский “ и Прола. Как и мышечная нагрузка, SkQl не полностью снимал эффект < мутации на продолжительность жизни «мутаторных» мышей: они жили дольше «мутаторных» мышей без SkQl, но все же умирали раньше, чем мыши линии дикого типа. Однако поразительным образом гибли они без таких признаков преждевременного старения, как горбатость, облысение или ступор, в который впадали примерно за неделю до смерти

У

о:

е;

d

мыши, не получавшие нашего антиоксиданта. ш

«Мутаторная» мышь — не единственная модель, когда тяжелая мышеч- 2

ная работа частично или полностью нормализует параметры стареющего животного. По данным Т.О. Столена и др., 3-месячная пред< ная физическая нагрузка снимает многие патологические измене кардиомиоцитов мышей при такой старческой болезни, как диабет.

к

Возникает вопрос, в какой мере применимы к человеку данные, полученные в опытах на мышах. М.А. Тарновский и сотрудники цитируют многочисленные наблюдения о положительном влиянии физической нагрузки на пожилых людей. Клавдий Гален, тот самый древнеримский врач, что ввел в научный язык слово «апоптоз», часто прописывал своим пациентам копать землю и косить сено. Пожалуй, самым ярким примером здесь остается Ольга Котелько, история которой открывает этот раздел. Однако в любом случае мы должны помнить, что положительный результат здесь достигается длительным выполнением достаточно тяжелой мышечной работы. По-видимому, ее не заменит бег трусцой. Для геропротекторного эффекта мышечной нагрузки надо, чтобы мышь пробегала по движущейся дорожке не менее 3 км в день.

Наше объяснение геропротекторного эффекта физической нагрузки состоит в следующем. Можно полагать, что организм, поставленный перед необходимостью регулярно совершать напряженную мышечную работу, тормозит программу старения так же, как это происходит в ответ на сигнал о нехватке пищи. Как и при ограничении питания, цель этого ответа — попытка найти скрытые ресурсы для обеспечения дополнительной энергоемкой функции, которая стала жизненно важной.

A

Дж. Миттельдорф считает, что любое воздействие, серьезно осложняю-щее существование организма, имеет шанс в определенных пределах уд- ш линять его жизнь за счет замедления старения. Таким образом индивид <

s

пытается компенсировать возросшие энергозатраты в ухудшившихся условиях. Так действуют малые дозы радиации. Здесь следует упомянуть также известный эффект, названный «гормезисом», когда небольшие q количества какого-нибудь яда (например, хлороформа) оказывают благоприятное влияние на продолжительность жизни. То же может иметь отношение к действию умеренного охлаждения и слабых инфекций, вы-

CI

зывающих некоторый стресс. Создается впечатление, что ослабление ор- ˚

c

ганизма при старении — это та необязательная для особи программа, которой жертвуют, когда ухудшение условий внешней среды поставит под вопрос само существование индивида («не до жиру — быть бы живу!»). ˆ

Геронтологами замечено, что как охлаждение, так и периоды уме- **А** ренного повышения окружающей температуры способны увеличивать продолжительность жизни животных. Особенно демонстративны недавние опыты Р. Ксиао и др. на черве-нематоде *Caenorhabditis elegans*. Выяснилось, что снижение температуры среды с 25 до 15 ˚С увеличивает медианную продолжительность жизни этого беспозвоночного с 9 до 30 дней. Выключение посредством мутации одного из генов червя, а именно того, который кодирует белок кальциевого канала, активируемого холодом (TRPA-1), заметно уменьшает Холодовой эффект (при 15 ˚С червь теперь живет только 18 вместо 30 дней, причем продолжительность жизни при 25 ˚С как была, так и остается равной 9 дням). Известно, что повышение уровня Ca^{2+} в клетке червя ведет к активации каскада белков-ферментов, действующих в следующей последовательности: 1) протеинкиназа С, 2) киназа белка DAF-16, относящегося к транскрипционным факторам FOXO и 3) собственно белок DAF-16. Последний регулирует активность большой группы генов, среди которых внутриклеточные белки антиоксидантной защиты (активируются посредством DAF-16) и апоптоза (тормозятся), а также ген внеклеточной супероксиддис-мутазы-3 (активируется). Последовательное нокаутирование каждого из генов белков этого каскада приводило к исчезновению той части эффекта холода, которая была обусловлена действием белка TRPA-1. Если вместо нокаута гена белка TRPA-1 его активность искусственно увеличивали, то эффект холода возрастал, и теперь черви жили 36 дней при 15 ˚С. Если же нокаутированный ген белка TRPA-1 червя заменяли на ген гомологического белка человека, то восстанавливалось обычное действие холода на продолжительность жизни нематоды. Это наблюдение указывает на универсальность (от беспозвоночных до людей) вновь открытого механизма торможения программы старения.

Вероятно, SkQ тормозит программу старения, используя те же механизмы стрессовой регуляции, что и физическая нагрузка.

Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ > < Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ

Второй эффект SkQ: блокада острого феноптоза

II.8.1. «Самурайский» биологический закон

Лучше умереть по всем правилам, чем выздороветь против правил!

(Реплика незадачливого лекаря Ваиса в комедии Мольера «Любовь-целительница»)

Ряд случаев острого феноптоза, рассмотренных в начале нашей книги (гл. 1.2), можно оценить как «гримасы полового размножения», когда смерть одного и тем более обоих родителей после спаривания (самцы) и появления потомства (самка) стимулируют эволюцию, так как увеличивают вероятность разнообразия этого потомства. Другой случай альтруистического самоубийства — когда кто-то из родителей жертвует собой, спасая потомство. Еще один случай острого феноптоза — самоликвидация заразившейся особи, чтобы не стать источником распространения заразы в семье, сообществе или популяции.

В медицинской практике бытует понятие внезапной смерти после кризиса. Она наступает, когда критическая ситуация уже позади, и, казалось бы, ничто не предвещает трагической развязки. Не исключено, что здесь мы имеем дело с острым феноп-тозом. Но в чем мог бы быть его эволюционный смысл?

Некоторое время тому назад один из авторов этой книги сформулировал принцип, названный «самурайским» законом биологии: «Лучше умереть, чем ошибиться» или в развернутой форме: «Сложные биологические системы снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии». В качестве одного из следствий этого закона может быть утверждение, что любое критическое состояние организма, когда он уже не гарантирует сохранность своего генома и в случае выздоровления может наплодить потомство с ошибками в этом геноме, оказывается сигналом к самоликвидации организма, т. е. феноптозу.

Представляется вполне возможным, что механизм острого феноптоза,

шока во всех этих случаях оказывается общим, причем ключевым ком- **_5_** понентом служит продукт перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов.

II.8.2. SkQ против отложенной смерти

Впервой части книги, в главе 1.8 мы рассказали об опыте Д.Б. Зорова и его коллег, в котором SkQ полностью предотвращал гибель крыс, вызванную инфарктом (см. рис. 11.8.1). Здесь мы отметим, что в этом эксперименте SkQR1 снижал маркеры почечной недостаточности, а SkQ1 — практически не влиял на

эти параметры. Создавалось впечатление, что оперированные крысы умирали не от почечной недостаточности как таковой, а по какой-то другой, отставленной во времени причине, появившейся в результате этой недостаточности.

к
=:
ш

Дальнейшие опыты группы Д.Б. Зорова, Е.Ю. Плотникова и их коллег показали благоприятное действие SkQRl на течение таких почечных патологий, как пиелонефрит, рабдомиолиз и отравление антибиотиком гентамицином.

s
У
о
I—
о
ь-
>
X
S
ш

В опытах групп О.И. Писаренко и Н.К. Исаева были исследованы и другие модели ишемии/реперфузии, не имеющие отношения к почечной патологии, а именно экспериментальные инфаркт миокарда и инсульт у крыс. Как в том, так и в другом случае был отмечен благоприятный эффект SkQl или SkQRl. SkQl спасал жизнь животных от сердечной > = t аритмии, вызванной адреналином (В. И. Капелько). Подобные эффекты

о.

не имели отношения к старению, так как были получены на молодых животных. Можно предположить, что SkQ в этих случаях блокировал £ острый феноптоз, индуцированный общим кризисом организма.

сс

По мнению Ф.Ф. Северина, диабет также относится к категории острого феноптоза. В соответствии с этим предположением В.Н. Попов и А.А. Андре-ев-Андреевский в нашем проекте показали, что SkQ1 предотвращает повышение сахара в крови у животных при диабете I типа (аллоксановом).

Как SkQ может предотвратить рак

Производные SkQ — ароматические вещества, искусственно

полученные человеком. В отношении подобных соединений всегда возникает вопрос об их канцерогенности, которая может быть обусловлена либо самим веществом, либо продуктами его деградации в организме.

В первом случае вещество должно вызывать рак при однократном введении в организм (так действует классический канцероген бензпирен), либо многократном введении, если исследуемое соединение способно накапливаться в организме.

SkQ1, первый из серии наших веществ, используется в опытах на животных уже более 7 лет, и ни разу мы не наблюдали при его введении увеличения частоты появления опухолей или ускорение их развития. Более того, как будет описано ниже, для определенных злокачественных образований канцерогенез удалось затормозить многократным введением животным SkQ1. Существенно, что SkQ1 не накапливается в организме, распадаясь в течение одного-двух дней после попадания в органы и ткани.

Во втором случае предполагается, что вводимое ароматическое вещество превращается в канцероген. Применительно к трифенилалкилфосфонию такая возможность была практически исключена опытами группы М. Мерфи. В них было показано, что фосфониевая часть MitoQ выводится с мочей в неизменной форме. Что же касается другой, пластохиноновой части, то она должна расщепляться тем же путем, что и пластохинон, получаемый в заметных количествах с растительной пищей. Никаких указаний на какую-либо канцерогенность пластохинона в литературе найти не удалось. Кроме того, в рамках нашего проекта Н.Г. Колосовой и др. был поставлен эксперимент, свидетельствующий, что терапевтические дозы SkQ1 не вызывают индукции цитохрома P450 в печени крысы (по-ви-димому, из-за очень малых количеств SkQ1). Именно этот цитохром участвует в превращениях ароматических соединений в канцерогены.

В то же время были получены данные, указывающие на противоопухолевую активность SkQ1.

(1) На культурах фибробластов, подвергнутых злокачественной трансформации, SkQ вызывал их превращение в нормальные клетки как по морфологии, так и по белковому составу.

(2) На мутантных мышах без белка p53, гибнущих от лимфом, SkQl л тормозил развитие этих опухолей и в оптимальной концентрации (5 молей на кг веса животного в день) увеличивал на 30% продолжительность жизни животных. 0,5 и 50 нмолей были менее эффективны (подробнее см. выше — часть II, раздел II.7.3).

(3) На бестимусных мышах, привитых человеческой раковой

опухолью SiHa, введение SkQl продлевало жизнь животных.

Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ > < Для ПРОДВИНУТОГО ЧИТАТЕЛЯ

(4) Практически все клетки рабдомиосаркомы человека, культивируемые *in vitro,* уходили в апоптоз под действием 2 нМ SkQl. Неадресованные антиоксиданты тролокс и N-ацетилцистеин обладали таким же действием, но в количествах, на 5-6 порядков превышающих таковые для SkQl. C_{12}TPP (аналог SkQl без хиноновой группировки) был вообще неактивен. Как показали П.Б. Копнин и сотрудники, SkQl резко тормозил развитие рабдомиосарком, привитых бестимусным мышам. Остеосаркома и фибросаркома также оказались чувствительны к SkQl. Общим свойством всех этих злокачественных опухолей является то, что они могут возникать у детей и подростков, в то время как подавляющее большинство других типов рака развиваются преимущественно у пожилых людей. По-видимому, аНтираковая защита ослабевает с возрастом, а наиболее «злые» раки типа сарком, перечисленных выше, каким-то способом преодолевают антираковые барьеры даже у молодых людей. Тот факт, что антиоксидант, адресованный в митохондрии, блокирует пролиферацию клеток саркомы, тем самым отправляя их в апоптоз, свидетельствует, что митохондриальные АФК нужны для деления этих клеток. Необходимость небольших количеств АФК для пролиферации клеток уже упоминалась нами выше, когда речь шла о биологических функциях АФК, полезных для организма. Есть основания полагать, что в норме эти полезные АФК образуются не в митохондриях, а где-то в других местах клетки. Вот почему SkQl не тормозит размножение обычных, нераковых клеток. Вероятно, клетки саркомы мобилизуют также и митохондриальные АФК для преодоления мощных антиоксидантных барьеров молодого организма, таким образом стимулируя свою пролиферацию. Что касается опухолей, перечисленных выше в пп. (1) — (3), то, судя по эффекту SkQl, митохондриальные АФК играют определенную роль в их развитии, но роль эта не столь критична, как в случае сарком. В то же время существуют опухоли, вообще резистентные к SkQl. Таков рак молочной железы, развивающийся на поздних стадиях старения самок мышей SHR. SkQl не влиял на развитие этого рака. Он оказался неэффективен и на линии мышей HER-2, где данный рак возникает у животных средних возрастов. V

Суммируя сказанное в этой главе, мы можем заключить, что соединения типа SkQ тормозят развитие некоторых видов рака у экспериментальных животных, в то время как другие виды этой болезни оказываются устойчивыми к такого рода терапии.

Особенно эффективен SkQ1 при рабдомиосаркоме, а также остеосаркоме и фибросаркоме, т. е. раках, поражающих не только старые, но и молодые организмы. Никаких указаний на канцерогенное действие терапевтических концентраций SkQ получено не было. Вопрос, не может ли SkQ помешать терапии антира-ковыми препаратами, действующими как прооксиданты, требует дальнейших исследований.

ГЛАВА 11.10

Митовитан

Мы привыкли считать, что лекарственные препараты при правильной дозировке и правильном способе применения помогают организму в его борьбе с болезнью. Так, антибиотики убивают патогенные бактерии, т. е. *сотрудничают* с организмом, который пытается сделать то же самое.

В то же время воздействия, блокирующие такую контрпродуктивную для организма программу как феноптоз, *мешают* организму реализовывать эту программу. Если речь идет о старении или внезапной смерти после кризиса, то организм сам организует свою смертельную болезнь. Антибиотики несут гибель микробам и тем самым спасают от смерти макроорганизм. Блокаторы феноптоза тоже спасают от смерти макроорганизм, но не ценой гибели других живых существ, а путем отмены программы самоликвидации, заложенной в геноме макроорганизма. Чтобы подчеркнуть это принципиальное различие, мы предлагаем термин *«митовитан»* для названия веществ или воздействий, помогающих сохранить жизнь, затормозив феноптоз. Вторая часть слова от латинского vita (жизнь), а первая — от термина «митохондрия», что должно подчеркнуть историю вопроса: ведь первые митови-таны, для которых был выявлен механизм их действия, — это антиоксиданты, адресованные именно в митохондрии (катионные производные хинонов и каталаза, снабженная митохондриальным «адресом»). Вполне вероятно, что в будущем будут найдены и другие вещества или воздействия, блокирующие феноптоз (и, стало быть, относящиеся к классу митовитанов), но действующие не на митохондрии, а на другие звенья феноптозных каскадов. Название «митовитан» предложено К.В. Скулачевым.

На сегодня, как мы убедились выше, ассортимент митовитанов невелик: это соединения типа SkQ, адресная доставка внутрь митохондрий фермента катапазы, ограничение питания и серьезная мышечная нагрузка, причем в последних

двух случаях молекулярный механизм антифеноптозного эффекта остается гипотетическим.

Четыре воздействия, перечисленные выше, неодинаковы в смысле перспективы их применения в медицинской практике. Официально Минздравом разрешен к применению на людях только SkQ1, да и то пока что исключительно как глазные капли при одном-единственном старческом недуге — синдроме «сухого глаза» (см. часть II, раздел 11.7.1). Что касается ограничения питания, то здесь имеются две научные публикации по одному и тому же опыту на людях в Аргентине, проведенному более полувека тому назад (см. часть II, раздел 11.7.4). Два других митови-тана исследованы только на мышах, хотя благоприятное влияние физической нагрузки на престарелых давно и широко рекомендуется гериатрами. Беда только в том, что остается открытым вопрос, насколько тяжелой и продолжительной должна быть эта нагрузка. В обеих работах, сделанных на мышах, нагрузка была достаточно серьезной. Более легкие варианты не исследовались (часть II, раздел 11.7.5). Использование адресной доставки каталазы в митохондрии — на сегодня вообще нереально применительно к человеку, поскольку здесь речь идет об изменении генома организма на ранней стадии его эмбрионального развития (часть II, раздел 11.6.5).

Несколько слов о перспективах применения группы веществ типа SkQ как геропротекторов локального (глазные капли) и общего (таблетки) действия. В нашем «мегапроекте» уже завершаются клинические исследования визомитина (глазных капель, содержащих 250 нМ раствор SkQ1) как средства для лечения старческих заболеваний, иных, чем синдром сухого глаза, а именно катаракты и глаукомы. Планируются клинические испытания по макулодистрофии и увеиту. Создана стабильная сухая форма SkQ1, пригодная для применения *per os.* Запрошено разрешение Минздрава на ее клинические испытания.

Существенно, что со временем расширяется круг лабораторий, исследующих SkQ независимо от «мегапроекта». Наши работы уже нашли подтверждение и развитие в США, Канаде, Г ер-мании, Голландии, на Украине.

Нельзя не отметить личные успехи ряда сотрудников «мегапроекта». В 2011 году членом-корреспондентом РАН был избран один из ключевых участников нашего предприятия, президент Российского геронтологического общества В.Н. Анисимов из Петербурга. В 2012 году президентом Шведской Королевской академии наук стала Б. Кэннон (Стокгольм, Институт Веннер-Грен), также важнейший участник проекта. Советником проекта любезно согласился стать лауреат

Нобелевской премии Г. Блобель (Нью-Йорк, Рокфеллеровский университет), процитировавший Микеланджело в своем заключительном слове на международной конференции в рамках проекта (Швеция, 2008 г.): «Для человека главная опасность — не поставить перед собой великую цель и не достичь ее, а растратить всю свою жизнь на достижение целей заведомо незначительных». А в этом году мы начали сотрудничество с другим нобелевским лауреатом, А. Чеханове-ром (Хайфа, Технион), первооткрывателем главного механизма контроля качества белков.

Заключение. От Homo sapiens к Homo sapiens liberatus

Человек, явившийся в результате длинного цикла развития, носит в себе явные следы животного происхождения. Приобретя неведомую в животном мире степень умственного развития, он сохранил многие признаки, оказавшиеся не только ненужными, но и прямо вредными.

И.И. Мечников

Возможно, вы открыли эту главу с целью узнать, так как же все-таки продлить свою молодость — такие выводы обычно и помещаются в заключительную главу книги. Из-за двухчастной организации нашей книги мы попросим вас открыть 10-ю главу первой части, где подробно обсуждается этот вопрос и сформулировано несколько рекомендаций. Здесь же речь пойдет о том, что рано или поздно человек сумеет изменить свою природу и перестанет стареть. Наша же задача сейчас — просто дожить

до этого счастливого (или нет? кто знает...) момента. Шансы на это, безусловно, есть.

Л.М. Редмэн и Э. Равуссин так определяют современное положение дел в геронтологии: «Работы современных ученых, задавшихся целью остановить старение, напоминают поиски «фонтана юности» испанским исследователем Понсе де Леоном, предпринятые на побережье Флориды в начале XVI века». При этом упомянутые авторы не акцентируют внимание читателя на двух важнейших обстоятельствах. Во-первых, не найдя обещанного фонтана, Понсе де Леон вряд ли попал в разряд ученых-неудачников: именно им в этой самой экспедиции и была открыта Флорида, райский уголок Северной Америки. Во-вторых, де Леон никогда не получил бы финансовой поддержки, если бы заявил, что ищет никем не виданную и потому еще безымянную Флориду. Открыв Флориду, де Леон стал ее первым губернатором

со всеми вытекающими отсюда привилегиями, а имя его как мореплавателя и географа осталось в веках. Дай-то бог такую судьбу современным геронтологам, борющимся со старением!

А пока геронтологи продолжают сталкиваться с трудностями в попытках прорваться в престижные международные журналы; гериатры официально заявляют, что старость — неизбежна, а намерение ее вылечить — чистое шарлатанство. Еще совсем недавно британский геронтолог Робин Холидей выступил с заявлением, что движение против старения не только научная фантастика, но еще и, как он выразился, «поразительная наглость». Ему вторит С. Раттан: «Определение старения как болезни с последующими попытками ее лечить ненаучно и сбивает с толку». Над геронтологами потешаются юмористы: «Успехи геронтологии налицо: от многих болезней люди уже не умирают, а мучаются» (Б. Куртиер). «Стоило бы подумать о каре пожизненного заключения, усугубленного искусственным продлением жизни» (С.Е. Лец). Этому хору можно, конечно, противопоставить слова Бертрана Рассела: «Широкая поддержка того или иного мнения еще не гарантирует, что оно не абсолютно абсурдно». И тем не менее наш «мегапроект» по борьбе со старением первоначально воспринимали, говоря словами Пушкина, как «беззаконную комету в кругу расчисленных светил». Но вот уже такие известные геронтологи, как Дж. Камписи, О.Д. де Грей, К.Е. Финч и соавторы, публикуют специальную статью с призывом к американскому государственному Агентству по продуктам питания и лекарствам (FDA) отказаться от принципа «одно лекарство — одна болезнь», поскольку средство против старения должно вылечивать сразу большую группу различных старческих недугов.

Ситуация, с которой нам приходится бороться, есть прямое следствие практически безраздельного господства в умах людей приписываемого Дарвину упрощенного взгляда, что эволюция всегда есть результат естественного отбора *индивидов, наиболее приспособленных к сиюминутным требованиям окружающей среды.* Если бы это действительно всегда было так, то старение и другие формы феноптоза как признаки, безусловно, контрпродуктивные для индивида, возникнув, должны были быть сразу же похоронены естественным отбором более приспособленных особей-мутантов, утративших вредный признак. И все это несмотря на то, что сам Дарвин, так же как Уоллес и Вейсман, допускали альтруистическую смерть индивида на благо семьи или сообщества особей.

В 1964 г. У.Д. Гамильтон опубликовал серию из двух статей под названием «Генетическая эволюция социального поведения»,

рассчитав количественный аспект (роль степени родства) в этом явлении. А в 1976 г. вышла в свет книга Р. Докинза «Эгоистичный ген», где автор развил и популяризировал мысль Гамильтона, заключив, что «основной единицей отбора служит не индивид, а ген». По существу, здесь речь идет уже не о благополучии сообщества, а о диктатуре генома, единственной самовоспроизводящейся биологической структуры, сохранение, развитие и экспансия которой приобрела в процессе эволюции приоритетное значение по сравнению с благополучием индивида или группы индивидов. Организм в рамках этой концепции лишь устройство, *машина, обеспечивающая интересы генома* и прежде всего его способности к эволюции. Хорошо известна крылатая фраза Т. Добжанского: «Ничто в биологии не имеет смысла, если не рассматривается в свете эволюции». Человек вырвался из тенет абсолютной зависимости от своего генома и его эволюции. Сегодня он уже умеет менять геном своих братьев меньших, а завтра та же участь постигнет его собственный геном. Вместо приспособления к среде путем эволюции, очень длительного процесса, сопряженного с потерей колоссального числа индивидов, человек приспосабливает среду к своим потребностям и потому уже не нуждается в собственной эволюции. Ему хорошо бы просто *сохранить* свой геном и геномы других видов, обеспечивающих экологическую обстановку, необходимую для выживания людей на Земле. Вот почему, когда мы ставим задачу отмены контрпродуктивных программ типа феноптоза, то предпочитаем искать средства, которые, как SkQ, прерывают программу смертоносных сигналов, посылаемых геномом нашим клеткам, а не физическое удаление из генома (или инактивацию) тех генов, которые кодируют эти программы.

Мы надеемся, что наш SkQ способен послужить оружием в «восстании машин» — попытке *Homo sapiens* покончить с тиранией собственного генома и отменить те из диктуемых геномом программ, которые выгодны для эволюции генома, но гибельны для индивида. Отмена их символизировала бы превращение человека в *Homo sapiens liberatus* (по-латыни «*liberatus*» значит «освобожденный»). Решение этой задачи могло бы стать величайшим достижением медицины XXI века.

«Ну а если гипотеза авторов об SkQ как антифеноптозном средстве ошибочна и он, SkQ, делает в организме что-то совсем другое?» — спросит читатель, закрывая последнюю страницу этой книги.

Тогда мы честно ответим, что не знаем еще, как выглядит наша Флорида и каков именно механизм действия сильнейшего антиоксиданта многократного действия, доставленного с

точностью до нескольких нанометров в одно-единственное место внутри клетки — внутренний слой внутренней мембраны митохондрий. Быть может, он просто чистит это место, где больше всего ядовитых форм кислорода и, избавив его от АФК, тем самым спасает организм от старческих болезней и внезапной смерти после кризиса.

Когда наши капли с SkQ1 уже были разрешены к медицинскому применению, но еще не поступили в аптеки, мы дали их только что ослепшей старушке с диагнозом ретинопатии, который был у многих наших четвероногих пациентов: старых и уже слепых собак, кошек и лошадей, в надежде, что случай свежий и еще есть шанс спасти зрение. Больная явилась в МГУ за каплями в сопровождении родственника. Через три месяца, когда капли кончились, старушка пришла уже одна к Иннокентию Скулачеву, у которого она получила лекарство в первый раз. «Бабушка! Кто же вас сопровождает?» — всполошился Кеша. В ответ старушка заплакала и обняла Кешу со словами: «Сынок! Так я же теперь обратно вижу!» Когда эта история была озвучена на рабочем семинаре, все участники проекта почувствовали себя немного моряками Понсе де Леона, впервые увидевшими на горизонте берег прекрасной Флориды. Если проект и дальше пойдет такими же семимильными шагами, в ближайшем будущем мы будем счастливы пригласить вас, дорогой читатель, к фонтану вечной юности.

Теоретические и экспериментальные аспекты нашей работы опубликованы в ведущих международных журналах: Nature, Proc. Natl. Acad.

USA , J. Biol. Chem., J. Cell Biol., Mech. Aging Dev., Aging (Albany, N.Y.).

Ann. N.Y. Acad., Biochim. Biophys. Acta, J. Alzheimer’s Dis., Curr. Drug Targ., Pharm. Res., PLoS ONE, Mitochondrion, Biogerontology, Adv. Aging Res. и др. (ссылки см. электронную версию).

Лосось 34

ЛПС *См.* липополисахариды Львы 196

М

Макаки 58, 222 Мелатонин 212 Менопауза 65 Менструация 187 Метионин 220 Митовитан 238, 239

Митохондрии 73-80, 87, 90, 93,109,114, 121,139,168,186, 203 Митохондрии как основные генераторы АФК 207 Мутации в ДНК 77

Н

Нестареющие организмы 156,189 голый землекоп 49, 50,62 гренландский кит 192 моллюски 31,48 морской окунь 48 сосна

остистая межгорная 47

О

Одноклеточные организмы 23,167, 218 Однолетние растения 29, 31, 54,176,186 Однократно размножающиеся существа 175 Окисление липидов 76 Осьминог 31

П

Пластомитин 120,137 Пластохинон 216, 218, 235 Поденки 32

Программируемая гибель клеток *См.* апоптоз Программа старения 53, 63, 69, 71, 87,138 142,154,180,198, 208, 221 Продление жизни 59,102 Повреждения ДНК 76, 78,130 Продолжительность жизни 23, 29,43, 46, 56, 80,102,121 действие антиоксидантов 87 действие перекисного окисления липидов 219

действие рода деятельности 147 действие физической наргузки 148 действие холода 149 зависимость от уровня АФК 174 рекорд для людей 155 рекорд для млекопитающих 48 роль гена *p66shc* 210 у голого землекопа 50 у летучей мыши 192 у мышей 50 у пчел 39 Проникающие ионы 94 Протеинкиназа JNK 230

Р

P53 218, 236 Рабдомиосаркома 236 Рак 20,49, 77,184,190, 222, 234 Резушка *См.* Arabidopsis thaliana Ретинопатия сетчатки 106, 218, 246

С

Синдром сухого глаза 110 Системы контроля качества 241

Старение

в дикой природе 60 зубастых карликов 181 и ослабление иммунитета 229 и рост вероятности смерти с возрастом 204

и уменьшение клеточности органов 200 как медленный феноптоз 127 регуляция 143

рекомендации по замедлению для людей 148 роль активных форм кислорода 174,186 Социопсихологические аспекты 147 Стресс 70,111,141,149 Супероксид 82 Суточный ритм 212 Сухой глаз, синдром *См.* синдром сухого глаза

Т

Теории старения 15 Термиты 32,177

У

Убиквитины 202 Увеит 111,113,119, 240 Уменьшение клеточности, гипотеза 200 Ускорение старения 151

Ф

Феноптоз 24, 25, 28, 31, 46, 52,130,132, 142,146,171,177,181,185,193, 231 и септический шок 232 Феромон 21, 36, 82 Физическая нагрузка 226, 228

Х

Хомячки 39, 220

ц
Цитохром Р 235 Цитохром с 186, 210
Э
Эволюционируемость 63 Эволюция человека 64

Список сокращений

ROS Reactive Oxygen Species, активные формы кислорода SkQ1 Митохондриально направленный антиоксидант-пласто-хинонилдецилтрифенилфосфоний,

TRPA-1 Белок кальциевого канала, активируемого холодом

АТФ Аденозинтрифосфат

АФК Активные формы кислорода

ГРГ гонадотропин-рилизинг гормон

ДДТ Дихлордифенилтрихпорметилметан

ДНК Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛПС Липополисахарид

РНК Рибонуклеиновая кислота

C_{12}TPP Децилтрифенилфосфоний

ФНО фактор некроза опухолей

Список важных работ из 85 опубликованных авторами по теме «Жизнь без старости» в отечественной и зарубежной литературе

[1] Skulachev V.P., Sharaf A.A., Liberman E.A. **(1967)** Proton conductors in the respiratory chain and artificial membranes. *Nature* 216, 5116, 718-9.

[2] Северин С.Е., Скулачев В.П., Ягужинский Л.С. **(1970)** Возможная роль карнитина в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану. *Биохимия* 35, 1250-1252.

[3] Skulachev V.P. **(1988)** Membrane bioenergetics, Springer-Verlag. Berlin; New York.

[4] Skulachev V.P. (1996) Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants. *Q Rev Biophys* 29, 2, 169-202.

[5] Skulachev V.P. (1996) Why are mitochondria involved in apoptosis? Permeability transition pores and apoptosis as selective mechanisms to eliminate superoxide-producing mitochondria and cell. *FEBS Lett* 397,1, 7-10.

[6] Скулачев В.П. **(1997)** Старение организма - особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана. *Биохимия* 62, 1394-1399.

[7] Скулачев В.П. **(1999)** Феноптоз: запрограммированная

смерть организма. *Биохимия* 64, 1679-1688.

[8] Skulachev V.P. (2000) Mitochondria in the programmed death phenomena; a principle of biology: “it is better to die than to be wrong”. *IUBMB Life* 49, 5, 365-73.

[9] Skulachev V.P. (2001) The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology. *Experimental Gerontology* 36, 7, 995-1024.

[10] Skulachev V.P. **(2002)** Programmed death phenomena: from organelle to organism. *Ann N Y Acad Sci* 959, 214-37.

[11] Skulachev V.P. **(2003)** Aging and the programmed death phenomena. In Topics Curr Genet, Model Systems in Aging (Nystrom, T. and Osiewacz, H.D.), pp. 192-237. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

[12]Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing. *Nature Rev Genet* 6, 11, 866-72.

[13] Skulachev V.P., Longo V.D. **(2005)** Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann N Y Acad Sci* 1057, 145-64.

[14]Скулачев **В.П. (2005)** Старение как атавистическая программа, которую можно отменить. *Вестник РАН* 75, 9, 831-843.

[15]Скулачев В.П. **(2007)** Попытка биохимиков атаковать проблему старения: “мегапроект” по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. *Биохимия* 72, 12, 1700-1714.

[16]Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. **(2010)** Мембранная биоэнергетика, Из-во МГУ. Москва.

[17] Skulachev V.P. **(2012)** Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J Alzheimers Dis* 28, 2, 283-289.

[18]Скулачев В.П. (2012) Что такое “феноптоз” и как с ним бороться? *Биохимия* 77, 7, 827-846.

[19]Яни Е.В., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Савченко А.Ю., Выгодин Е.Ю., Гудкова Е.Ю., Замятнин А.А. мл, Скулачев М.В. (2012) Первый опыт использования препарата Визомитин в терапии “сухого глаза”. *Практическая медицина* 1, 59, 134-137.

[20] Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinsky F.O. **(2013)** Principles of Bioenergetics, Springer Berlin Heidelberg.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность тем, без чьей поддержки и помощи этой книги бы не состоялось: ректору

Московского Государственного университета академику Виктору Антоновичу Садовничему и нашим верным помощникам, Анне Королевой и Константину Лямзаеву

notes

1

Как образно выразились С. Патаи и сотрудники, «глаз… это окно в остальные части нашего тела. Он может быть ценной моделью для проверки биомаркеров старения на молекулярном, эпигенетическом, клеточном и клиническом уровнях».

2

Доклинические испытания SkQ1 в США, проведенные в 2012 г. фирмой Ога (Эндовер) на мышах с имитацией синдрома «сухого глаза», подтвердили лечебный эффект наших капель, обнаруженный в опытах с крысами.

3

У римлян научным языком был греческий. Поэтому термин «апоптоз» — греческий (от «ало» — прочь, из, и «тпггаоц» — опадание).